



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
NEUROCIÊNCIAS

JORDAN SILVA

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE PARÂMETROS
COMPORTAMENTAIS EM MODELO ANIMAL DE ALCOOLISMO**

PORTO ALEGRE

2021

JORDAN SILVA

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE PARÂMETROS
COMPORTAMENTAIS EM MODELO ANIMAL DE ALCOOLISMO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Rosane Gomez

Porto Alegre

2021

“A sociedade precisa entender que não somos o sal da terra. Temos que abandonar o antropocentrismo; há muita vida além da gente, não fazemos falta na biodiversidade. Pelo contrário. [...] Somos piores que a COVID-19. Esse pacote chamado de humanidade vai sendo descolado de maneira absoluta desse organismo que é a Terra, vivendo numa abstração civilizatória que suprime a diversidade, nega a pluralidade das formas de vida, de existência e de hábitos. [...] Essa dor talvez ajude as pessoas a responder se somos de fato uma humanidade. Nós nos acostumamos com essa ideia, que foi naturalizada, mas ninguém mais presta atenção no verdadeiro sentido do que é ser humano.”

O Amanhã Não Está à Venda – Ailton Krenak

Dedico este trabalho às 251.498 pessoas mortas (até o presente momento) por COVID-19 no Brasil.

Agradecimentos

Segundo o portal de checagem de notícias Aos Fatos (aosfatos.org), em 758 dias como presidente, Jair Bolsonaro deu 2347 declarações falsas. As fake news são um dos pilares estruturais da era obscurantista neofascista. A mentira se tornou uma ferramenta de governo. Essa prática tornou o Brasil o pior país do mundo na gestão da pandemia de COVID-19, segundo estudo australiano que analisou quase 100 países com seis critérios de classificação, dentre eles os casos confirmados, o número de mortes e a capacidade de detecção da doença (interactives.lowyinstitute.org). O governo brasileiro permitiu a falta de insumos básicos para o enfrentamento da pandemia, a falta de oxigênio nos hospitais, por exemplo, é prática que resultou diretamente na morte de dezenas de pessoas, esses óbitos são de responsabilidade explícita do presidente.

Agradeço a todos os profissionais da saúde que se mantiveram na linha de frente no combate ao coronavírus. Além de combaterem o vírus, muitas vezes até mesmo sem a oferta de equipamentos de proteção individual, a falta de políticas públicas adequadas que garantissem o distanciamento social e o desrespeito dos cidadãos para com a saúde pública, transformaram o trabalho desses profissionais em uma experiência traumática. Também agradeço todas as pesquisadoras e pesquisadores do Instituto Butantan e da Fundação Oswaldo Cruz que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento de vacinas em nosso país.

Agradeço à minha orientadora Rosane Gomez pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório e a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram com a produção deste trabalho. Da mesma forma, agradeço a todos os professores e professoras do Programa de Pós-Graduação em Neurociências que participaram da minha jornada em busca da ampliação de conhecimentos, em especial à professora Lenir Silva por ceder o espaço físico para a execução dos testes comportamentais e do protocolo de treinamento em seu laboratório. Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro, são órgãos de fomento que tornam possível o fazer científico no Brasil.

Não poderia deixar de agradecer o suporte de meus familiares (avós, pais e irmãos), de meus amigos, de alunos e de minha namorada pelo constante amparo emocional, companheirismo e camaradagem na expressão mais elementar do significado destas palavras.

RESUMO

O uso abusivo e a dependência de álcool são considerados um grave problema de saúde pública. O Brasil apresenta grande número de dependentes de álcool e um número ainda maior de pessoas com comportamento de consumo considerado nocivo à saúde. O tratamento para o alcoolismo se mostra ainda muito ineficiente, considerando a alta prevalência de recaídas e a baixa adesão ao tratamento. Apesar do exercício físico ser uma forma segura e eficaz de prevenção e recurso terapêutico para diversos problemas de saúde, pouco se conhece sobre os benefícios do exercício para indivíduos com distúrbios de uso de álcool. Ainda não foram investigados os possíveis efeitos de uma intervenção, com treinamento físico, no comportamento de consumo e tratamento da dependência em estudos pré-clínicos de alcoolismo. Nesse estudo, foram investigadas as alterações comportamentais decorrentes da intervenção aguda com o treinamento de força em ratos dependentes de álcool. Para isso, ratos Wistar machos ($n = 96$) foram divididos em 6 grupos: Controle Sedentário (CS), Controle Treinado (CT), Abstinente Sedentário (WS), Abstinente Treinado (WT), Álcool Sedentário (AS) e Álcool Treinado (AT). A indução da dependência ao álcool ocorreu por meio do modelo de consumo voluntário e o protocolo teve duração de 28 dias. Em seguida, os animais foram submetidos ao protocolo de treinamento de força, que consistiu em escalada vertical com duração de 2 semanas. Foi avaliado, além do consumo voluntário de álcool, a atividade locomotora espontânea e comportamentos do tipo ansioso. O treinamento de força, com 14 dias de duração, não alterou significativamente o comportamento de consumo ou preferência pelo álcool dos animais alcoolistas (grupo AT). Contrário ao esperado, esses animais do grupo AT apresentaram comportamento do tipo ansioso após o período de intervenção com o exercício físico. O treinamento de força preveniu comportamentos tipo-ansioso nos animais WT, possivelmente relacionado aos efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores do exercício físico. Sugerimos a intervenção com o treinamento de força durante a abstinência de álcool pois os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do exercício podem ajudar a preservar as funções cognitivas e prevenir os distúrbios de ansiedade.

Abstract

Abuse and alcohol dependence are considered a public health problem. Brazil has a large number of alcohol dependents and an even greater number of people with consumption behavior considered harmful to health. Treatment for alcoholism is still very inefficient, considering the high prevalence of relapses and low adherence to treatment. Although physical exercise is a safe and effective form of prevention and therapeutic resource for several health problems, little is known about the benefits of exercise for individuals with alcohol use disorders. The possible effects of an intervention, with physical training, on consumption behavior and addiction treatment in preclinical studies of alcoholism have not yet been investigated. In this study, behavioral changes resulting from acute intervention with strength training in alcohol-dependent rats were investigated. For this, male Wistar rats ($n = 96$) were divided into 6 groups: Sedentary Control (CS), Trained Control (CT), Sedentary Abstinent (WS), Trained Abstinent (WT), Sedentary Alcohol (AS) and Trained Alcohol (AT). The induction of alcohol dependence occurred through the voluntary consumption model and the protocol lasted 28 days. Then, the animals were submitted to the strength training protocol, which consisted of vertical climbing lasting 2 weeks. In addition to voluntary alcohol consumption, spontaneous locomotor activity and anxious behaviors were evaluated. Strength training, lasting 14 days, did not significantly alter the consumption behavior or preference for alcohol in alcoholic animals (AT group). Contrary to expectations, these animals in the AT group showed anxious behavior after the intervention period with physical exercise. Strength training prevented anxiety-like behaviors in WT animals, possibly related to the anti-inflammatory and neuroprotective effects of physical exercise. We suggest intervention with strength training during alcohol withdrawal because the anti-inflammatory and antioxidant effects of exercise can help preserve cognitive functions and prevent anxiety disorders.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ATV: Área Tegmental Ventral

BDNF: (da sigla em inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*): Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo

CCA: Córtex Cingulado Anterior

CH: Complexo Hipocampal

CONAD: Conselho Nacional de Política de Drogas

CPF: Córtex Pré-Frontal

DA: Dopamina

DSM-IV: Manual Diagnostico e Estatístico de Transtornos Mentais IV

EV: Estriado Ventral

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico

GH (da sigla em inglês *Growth Hormone*): Hormônio de Crescimento

HL: Hipotálamo Lateral

HPA: Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IGF-1: (da sigla em inglês *Insulin-like Growth Factor*): Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1

NAc: Núcleo Accumbens

NMDA: Receptor do Glutamato N-Metil-D-Aspartato

OMS: Organização Mundial da Saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

CS: Controle Sedentário

CT: Controle Treinado

WS: Abstinente Sedentário

WT: Abstinente Treinado

AS: Álcool Sedentário

AT: Álcool Treinado

CCM: Capacidade de Carga Máxima

VO₂máx: Consumo Máximo de Oxigênio

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Consumo de Drogas: Hábito Cultural	13
1.2 Consumo de Bebidas Alcoólicas no Brasil.....	15
1.3 Consumo Nocivo de Álcool	16
1.4 Neurobiologia da Adição.....	16
1.4.1 Vias Neurais de Recompensa.....	18
1.4.2 Álcool e o Receptor GABA	21
1.4.3 Síndrome de Abstinência de Álcool.....	24
1.5 Tratamento do Alcoolismo	26
1.6 Exercício Físico e Neurociências	28
1.7 Exercício Físico e o Tratamento do Alcoolismo	31
1.8 Justificativa.....	33
1.9 Hipóteses	34
2. OBJETIVOS.....	35
2.1 Objetivo Geral	35
2.2 Objetivos Específicos	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1 Animais.....	36
3.2 Modelo Animal de Alcoolismo	37
3.3 Modelo Animal de Treinamento de Força.....	38
3.4 Testes Comportamentais.....	41
3.5 Análise Estatística.....	43
4. RESULTADOS.....	43
4.1 Comportamentos de Consumo.....	43

4.2	Teste Claro-Escuro	45
4.2.1	Claro-Escuro Primeira Exposição	45
4.2.2	Claro-Escuro Segunda Exposição	47
5.	DISCUSSÃO.....	50
6.	CONCLUSÕES.....	56
7.	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO 1	73

LISTA DE FIGURAS

Título	página
Figura 1. Consumo total de álcool per capita em litros em indivíduos maiores de 15 anos no ano de 2016, , segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018).	14
Figura 2. Resumo esquemático do comportamento de dependência de drogas.	17
Figura 3. Principais vias dopaminérgicas encefálicas envolvidas com sensações de recompensa. ATV: área tegmental ventral; CH: complexo hipocampal; NAc: núcleo accumbens; CPF: córtex pré-frontal; CAA: córtex cingulado anterior. Adaptado de Koob and Le Moal, 2001.	19
Figura 4. Neuroimagens obtidas do encéfalo de indivíduos não alcoolistas (controle) e alcoolistas. Na imagem do lado direito é possível observar a redução de receptores D2 de dopamina (marcação vermelha diminuída) nos gânglios basais de usuários. Adaptado de Volkow et al, 2002.	20
Figura 5. Representação do receptor GABA _A composto por duas subunidades α , duas β e uma γ , conformação mais comum no encéfalo humano. Também estão representados os sítios de ligação do GABA e de outras substâncias como álcool e fármacos da classe dos benzodiazepínicos, neuroesteróides e barbitúricos. A ativação do receptor promove influxo do íon cloreto (Cl ⁻). Adaptado de Chen et al., 2019.	22
Figura 6. Prevalência do tipo de serviço utilizado por usuários de álcool, tabaco ou outras drogas, para tratamento da drogadição (III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas na População Brasileira, 2015). CAPS: Centros de Atenção Psicossocial; CAPS AD: Centros de Atenção Psicossocial - Álcool e Outras Drogas; CAT: Centro de Acolhimento Temporário (Bastos, 2017).	27
Figura 7. Caixa de exposição ao consumo voluntário de álcool. Os animais foram colocados aos pares nas caixas e separados por uma divisório de alumínio perfurada, com livre acesso às soluções e à comida, permitindo avaliação individualizada do consumo e redução de estresse por isolamento social.	36
Figura 8. Distribuição dos Grupos Experimentais. CTR: grupo controle, exposto a duas garrafas contendo água filtrada; ALC: grupo álcool, exposto a uma garrafa contendo solução alcoólica (20%) e outra contentando água filtrada; WHT: grupo abstinente, que na fase anterior pertencia ao grupo ALC e, no decorrer do estudo, foi exposto apenas a garrafas contendo água filtrada; CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado (escalada em aclone); WS: grupo abstinente sedentário; WT: grupo abstinente treinado; AS: grupo álcool sedentário; AT: grupo álcool treinado. O teste do claro escuro foi realizado no 29º e 45º dias do experimento.	37
Figura 9. Exemplos de modelos animais de exercício aeróbico. A: corrida em esteira; B: roda de corrida (exercício voluntário); C: corrida em pista giratória; D: nado forçado sem escape. Adaptado de Seo et al, 2014.	38
Figura 10. Modelos animais de exercício anaeróbico. A: levantamento de peso de membros posteriores; B: estimulação elétrica; C: escalada em aclone. Adaptado de Seo et al, 2014.	39
Figura 11. Aparato da escalada em aclone a: escada vertical e suas dimensões; b: aparato confeccionado em madeira com degraus de ferro; c: aparato utilizado para pareamento dos animais sedentários (detalhes no texto). Imagens a e b adaptadas de Krause Neto et al, 2016.	39
Figura 12. Aparato utilizado para realização do teste Claro-Escuro e determinação de comportamentos tipo ansiosos nos animais.	42

Figura 13. Consumo de líquidos (água e ou álcool) semanal de ratos submetidos ao modelo de consumo voluntário antes e após o início do exercício físico. A intervenção com o exercício físico iniciou a partir da quinta semana de experimento. CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado (escalada em aclone); WS: grupo abstinente sedentário; WT: grupo abstinente treinado; AS: grupo álcool sedentário; AT: grupo álcool treinado. Resultados apresentados como média \pm erro padrão; n=16/grupo; ANOVA de duas vias não detectou diferença entre os grupos.	43
Figura 14. Consumo de álcool (g/kg/dia) de ratos submetidos ao modelo de consumo voluntário ao longo das semanas a partir do início da intervenção com o exercício físico. CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado (escalada em aclone); WS: grupo abstinente sedentário; WT: grupo abstinente treinado; AS: grupo álcool sedentário; AT: grupo álcool treinado. Resultados apresentados como média \pm erro padrão; n=16/grupo; ANOVA de duas vias não detectou diferença entre os grupos.	44
Figura 15. Preferência (%) por álcool nos animais alcoolistas treinados (AT) e não treinados (AS). As linhas laranja e vermelha tracejada representam a preferência por álcool pelos animais antes do início do protocolo de treinamento. Resultados apresentados como média \pm erro padrão; n=16/grupo; ANOVA de duas vias não detectou diferença entre os grupos.	44
Figura 16: Comportamentos dos animais dos grupos controle (CTR), abstinentes (WHT) e alcoolistas (ALC) no teste do claro-escuro. A: Percentual de tempo de permanência na área clara; B: Tempo de permanência na área clara; C: Tempo de permanência na área escura. Resultados apresentados como média \pm erro padrão; n = 32 animais/grupo. ANOVA de duas vias + Bonferroni, P de diferença inserido na figura.	46
Figura 17: Efeitos do exercício físico (T) sobre comportamentos, no teste claro-escuro, de animais abstinentes ao álcool (W) ou alcoolistas (A) submetidos ao modelo de consumo voluntário de álcool. CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado (escalada em aclone); WS: grupo abstinente sedentário; WT: grupo abstinente treinado; AS: grupo álcool sedentário; AT: grupo álcool treinado. Resultados representados como média \pm erro padrão; n = 16 animais/grupo. ANOVA de duas vias + Bonferroni, P de diferença inserido na figura.	49

LISTA DE TABELAS

Título	página
Tabela 1: Representação das séries de uma sessão de treino e as respectivas porcentagens da CCM em cada série.	41

1. INTRODUÇÃO

1.1 Consumo de Drogas: Hábito Cultural

A história do uso de drogas de abuso constitui a história da humanidade. Há registros de hominídeos anteriores ao Período Neolítico (entre 12.000 e 4.000 anos a. C.) que utilizavam substâncias psicoativas em rituais religiosos e cerimônias míticas, com a finalidade de manter contato com as divindades (Neto, 2014; Venâncio and Carneiro, 2005). Drogas de abuso (também designadas drogas psicotrópicas) são substâncias que agem no sistema nervoso central, alterando processos mentais, causando mudanças na percepção, humor, sentimentos, comportamentos e funções cognitivas (Cordioli et al., 2014).

Do ponto de vista etimológico a palavra “droga” deriva da expressão holandesa *droog*, que tem por significado produtos secos destinados à alimentação e à medicina (Torcato, 2016). De acordo com historiadores, os hábitos, as rotinas e os rituais humanos não costumam ser retratados nos registros históricos de forma detalhada, sendo o comportamento de consumo e as relações do homem para com as drogas fundamental para o entendimento da temática da dependência química (Venâncio and Carneiro, 2005).

Neste contexto histórico, é necessário reconhecer que as drogas de abuso representam importante papel econômico, político e cultural. É possível identificar três grandes ciclos comerciais em torno do tráfico de drogas e sua influência no curso da história (Carneiro, 2004). O primeiro ciclo, o das especiarias, no século XVI, foi responsável pela era das descobertas marítimas e pelo surgimento da palavra “droga”. O segundo ciclo, baseado na produção e no comércio do açúcar, da aguardente e do tabaco, marcou a formação do sistema colonial desde o século XVII. Este ciclo estabeleceu os pilares da economia atlântica, baseada no tráfico de escravos e nas drogas por eles produzidas. O álcool, na forma de aguardente, o açúcar e o tabaco foram os principais produtos de desenvolvimento econômico do Brasil na época. O terceiro ciclo comercial foi o das bebidas quentes. A crescente compra de chás desequilibrou a balança comercial inglesa com a Ásia no século XVIII, o que provocou, no século XIX, as duas guerras britânicas contra a China, chamadas de “guerras do ópio”, nome que evidencia o interesse dos britânicos sobre essa droga cultivada exclusivamente na China, os britânicos visavam substituir os pagamentos em prata pelo chá, por pagamentos em ópio. Por esses motivos, os historiadores ressaltam que a história do consumo de álcool “entrecruza a história da alimentação e a história

das drogas, abrangendo a história da constituição das ideias científicas, das atitudes morais e das técnicas de poder” (Venâncio and Carneiro, 2005).

O consumo de álcool, especificamente, tem seu primeiro registro há nove mil anos, quando o ser humano descobriu como produzi-lo a partir de bebidas fermentadas (Liang and Olsen, 2014; McGovern et al., 2004). Desde então, indivíduos do mundo inteiro consomem bebidas alcoólicas, justificado por hábitos culturais, efeitos inebriantes, ansiolíticos, inspiração artística, entre outros (Figura 1).

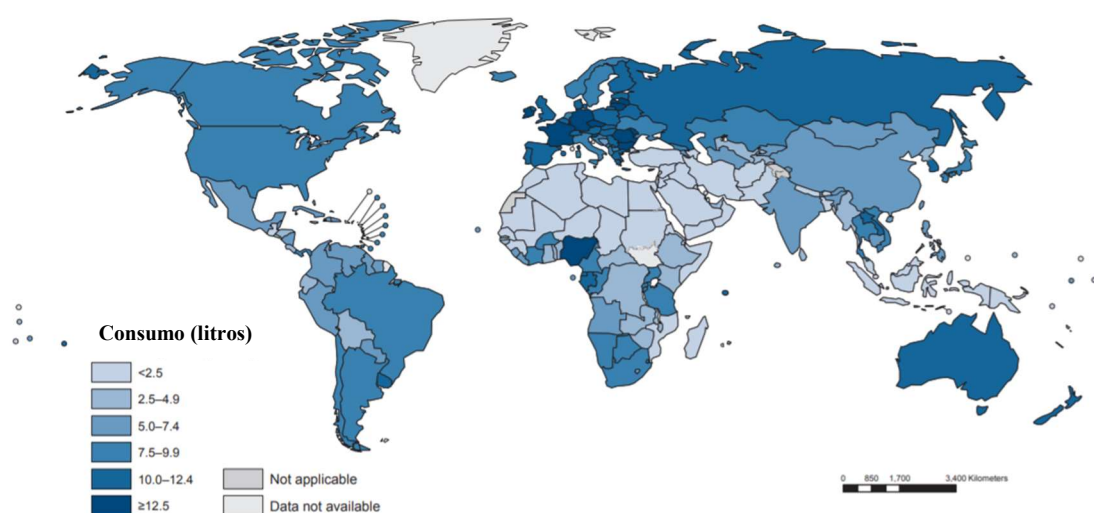


Figura 1: Consumo total de álcool per capita em litros em indivíduos maiores de 15 anos no ano de 2016, segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018).

Contudo, o consumo crônico e ou abusivo é responsável pelo aumento do risco de mortes associadas a mais de 60 doenças crônicas, acidentes de trânsito, comportamento sexual de risco e violência doméstica (Liang and Olsen, 2014; McGovern et al., 2004). A Organização Mundial da Saúde (OMS) reporta mais de 3 milhões de mortes relacionada ao uso indevido do álcool no mundo (WHO, 2018), sendo considerados o abuso e a dependência um problema de saúde pública.

1.2 Consumo de Bebidas Alcoólicas no Brasil

Estudos indicam que, dentre as drogas de abuso, o álcool é a droga mais consumida no Brasil e no mundo (Laranjeira et al., 2010). Segundo dados do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas na População Brasileira (Bastos, 2017), 66,4% do total de entrevistados admitia ter ingerido bebida alcoólica pelo menos uma vez em sua vida. O consumo nos 12 meses prévio ao levantamento foi admitido por 47,4% dos entrevistados e o consumo nos últimos 30 dias por 33,7% deles.

Dados deste mesmo levantamento revelam que aproximadamente 2,3 milhões de pessoas (11,2%) entre 12 e 65 anos, apresentam dependência de álcool, sendo que 119 mil desses dependentes são adolescentes entre 12 a 17 anos (Bastos, 2017; Carlini, 2006). No Brasil, a dependência de álcool é 3,4 vezes mais frequentes entre os homens do que entre mulheres. Quanto ao padrão de consumo, 16,5% dos entrevistados admitiram beber abusivo (*binge drinking*), isto é, beber em uma única ocasião, em curto espaço de tempo, cinco ou mais doses, para homens, ou quatro ou mais doses, para mulheres. Extrapolando esses dados para a população, isto representaria 25 milhões de brasileiros (Bastos, 2017).

Os critérios diagnósticos de dependência ao álcool e outras drogas de abuso sofreram alterações desde aqueles estabelecidos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV, 1994). No DSM V (DSM-V, 2014), publicado em 2013 e atualmente vigente, são estabelecidos sinais e sintomas adicionais, considerando-se dependente aqueles indivíduos que apresentarem dois dos sintomas abaixo, considerando-se o período de um ano:

1. Usar doses mais altas ou por períodos maiores do que o pretendido;
2. Incapacidade de diminuir doses ou cessar o consumo;
3. Uso prolongado por significativa quantidade de tempo;
4. Apresentar comportamento de fissura;
5. Fracasso frequente em cumprir compromissos e obrigações;
6. Uso continuado apesar de problemas sociais ou interpessoais em decorrência do uso;
7. Ausência em eventos pessoais ou profissionais em decorrência do uso;
8. Uso da substância mesmo em situações de perigo físico;
9. Uso continuado mesmo que cause o agravamento de problemas físicos ou psicológicos;
10. Tolerância (necessidade de aumento da dose para obter os mesmos efeitos)
11. Apresentar sintomas da síndrome de abstinência caso tente cessar o consumo.

Os critérios do DSM-V são mais rigorosos e mais frequentemente os indivíduos são considerados dependentes de álcool (DSM-V, 2014). Uma vez que no III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas na População Brasileira os indivíduos foram categorizados como dependentes pelos critérios do DSM-IV, não se descarta que a dependência ao álcool no Brasil tenha sido subestimada em 2015 e nos levantamentos anteriores.

1.3 Consumo Nocivo de Álcool

O consumo nocivo de álcool é responsável por mais de 3 milhões de mortes no planeta, todos os anos (WHO, 2018). Os danos à saúde mais comumente relacionados ao uso de álcool são cirrose hepática, câncer de mama, tuberculose, doença arterial coronariana, acidentes de trânsito e suicídio, sendo os últimos três itens relacionados diretamente ao *binge drinking* (Babor, 2010). Esse uso nocivo tem crescido e foi demonstrando pelo aumento de mais de 4% do número de hospitalizações por doenças hepáticas relacionadas diretamente ao uso de álcool em um hospital chinês entre os anos de 2002 e 2013 (Chang et al., 2016).

De fato, indivíduos em tratamento para o alcoolismo, apresentam 10 vezes mais risco de mortalidade por cirrose hepática e transtornos mentais, sete vezes mais risco de ferimentos graves e duas vezes mais chances de morte por doenças cardiovasculares ou câncer quando comparados com a população em geral (WHO, 2018). Especificamente no sistema nervoso central (SNC), o consumo de álcool está associado à letargia no tempo de reação, prejuízos na coordenação motora, comportamento desinibido, impulsivo ou agressivo e déficits na memória (Oliveira, 2013). O uso crônico está associado a risco de dependência, lesões cerebrais e síndrome de abstinência e recaída (Babor, 2010; Herrmann et al., 2001).

1.4 Neurobiologia da Adição

A dependência química tem sido geralmente conceitualizada como uma desordem que envolve parâmetros de impulsividade e compulsividade. Impulsividade, do ponto de vista comportamental, pode ser definida como uma predisposição a reações rápidas, não planejadas, em resposta a estímulos internos e externos, sem avaliação das consequências negativas dessas reações para o próprio indivíduo ou para outros (Moeller et al, 2001).

A compulsividade, por outro lado, é uma manifestação de ações repetitivas persistentes, que comumente são excessivas e inapropriadas. Enquanto a impulsividade é normalmente acompanhada de sensação de prazer e gratificação, a compulsividade está relacionada a um sentimento de urgência intensa para procurar e obter a droga com o objetivo de reduzir tensão ou ansiedade relacionados à abstinência (Koob and Volkow, 2016).

De acordo com o DSM-V, existem duas classificações para os transtornos mentais relacionados ao comportamento de dependência de drogas (DSM-V, 2014). O primeiro, refere-se aos transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta. Neste campo, os transtornos se manifestam como comportamentos que violam os direitos dos outros (agressões, destruição de propriedade, furto, entre outros) e ou colocam o indivíduo em conflito com normas sociais. Essa classificação inclui o transtorno de oposição desafiante, o transtorno explosivo intermitente, o transtorno de personalidade antissocial, piromania, cleptomania, dentre outros. O segundo tipo refere-se aos transtornos relacionados a substâncias e transtornos aditivos (Cordioli et al., 2014).

Ambas as classificações remetem a problemas de autocontrole na regulação das emoções e comportamentos. Neste contexto, indivíduos com baixo autocontrole parecem mais predispostos a desenvolverem transtornos por uso de substâncias. O baixo nível de autocontrole pode ser reflexo de deficiências nos mecanismos cerebrais de inibição, resultando em desregulação do encéfalo nas vias neurais de recompensa, que piora progressivamente e resulta na falta de controle no uso da droga (Figura 2) (Koob and Le Moal, 2001).

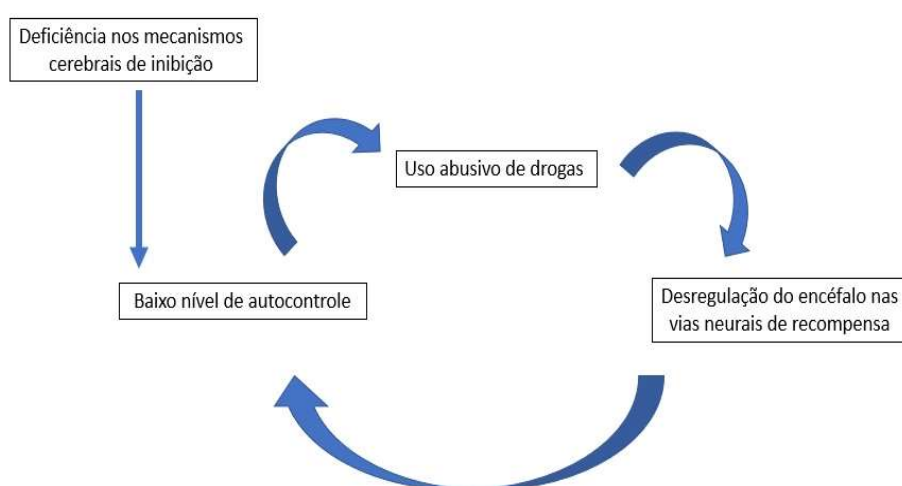


Figura 2: Resumo esquemático do comportamento de dependência de drogas.

1.4.1 Vias Neurais de Recompensa

A neurociência investigou e identificou vias neurais envolvidas com sensações de prazer e recompensa, associadas a comportamentos instintivos essenciais para sobrevivência como comer, beber, interagir socialmente, procriar, entre outros. As vias ascendentes denominadas nigroestriatal e mesolímbica, associadas ao sistema de recompensas no encéfalo são reguladas principalmente pela dopamina (DA) (Alcaro et al., 2007; Koob and Volkow, 2016).

A via nigroestriatal projeta neurônios dopaminérgicos da região denominada de substância nigra, no mesencéfalo, para o estriado dorsal, uma região formada por duas estruturas, o caudado e o putâmen (Ikemoto, 2007; Koob and Volkow, 2016). Essa via de recompensa está relacionada não apenas com hábitos comportamentais, mas também com modulação de funções cognitivas e processamento do controle motor (Alcaro et al., 2007; Koob and Le Moal, 2001).

Por outro lado, os corpos celulares dos neurônios pertencentes à via mesolímbica dopaminérgica residem na Área Tegmental Ventral (ATV). A partir da ATV, no mesencéfalo, a DA é liberada para diversas regiões encefálicas, dentre elas o hipotálamo lateral (HL), núcleo accumbens (NAc), tubérculo olfatório do estriado ventral (EV), complexo hipocampal (CH), amígdala, córtex pré-frontal (CPF) e para o córtex cingulado anterior (CCA) (Figura 3). O neurônio pós-sináptico, após estimulação pela DA, desencadeia sensações de prazer e recompensa (Koob and Volkow, 2016). Além de estar envolvida diretamente com os efeitos de recompensa, a via mesolímbica dopaminérgica modula comportamentos motivacionais, processamento de emoções e de aprendizagem (Alcaro et al., 2007; Ikemoto, 2007; Koob and Volkow, 2016).

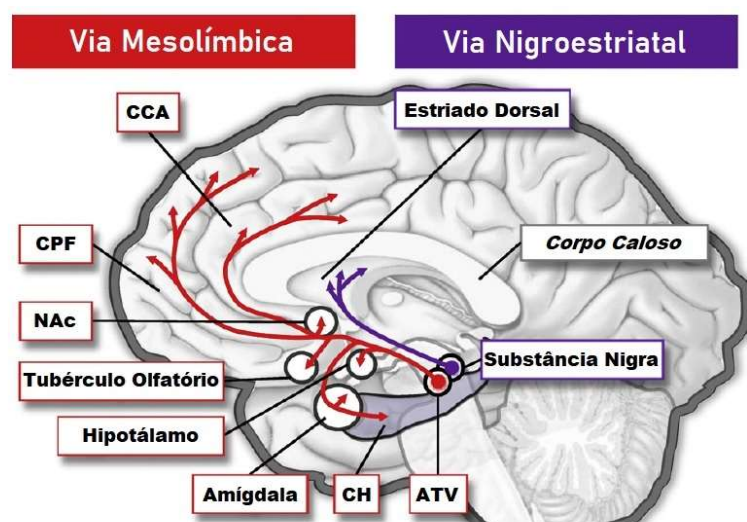


Figura 3: Principais vias dopaminérgicas encefálicas envolvidas com sensações de recompensa. ATV: área tegmental ventral; CH: complexo hipocampal; NAc: núcleo accumbens; CPF: córtex pré-frontal; CAA: córtex cingulado anterior. Adaptado de Koob and Le Moal, 2001.

A disposição para a busca da recompensa surge da integração funcional dos gânglios basais com as atividades tálamo-corticais. A transmissão dopaminérgica nos gânglios basais promove atividades neurais padronizadas que induzem comportamentos de busca pela recompensa, influenciando mecanismos de atenção, aprendizagem e previsões antecipatórias (Alcaro et al., 2007). Os efeitos de recompensa produzidos pelas drogas de abuso são, em parte, resultado da ativação desses mecanismos e, com o uso crônico, são transformados de um impulso apetitivo em um desejo persistente (Alcaro et al., 2007). Dessa forma, a dependência ao álcool pode ser conceitualizada como uma doença que inclui a progressão de um comportamento impulsivo (reforço positivo), para um comportamento compulsivo (reforço negativo) (Koob and Volkow, 2016).

A maioria das drogas de abuso desencadeiam efeitos prazerosos ao aumentar a concentração do neurotransmissor DA na via de recompensa. No entanto, os mecanismos neurofisiológicos envolvidos na ativação do sistema dopaminérgico por diferentes drogas de abuso podem ser distintos, envolvendo outros sistemas neurotransmissores como o GABAérgico, opioidérgico, canabinoide, entre outros (Koob and Le Moal, 2001). Independente do mecanismo que gera o aumento da concentração de DA na fenda sináptica, em geral, o resultado comum do uso das drogas de abuso é uma acumulação do neurotransmissor em uma quantidade muito maior do que a normal (Koob and Le Moal, 2001). O uso de álcool, por exemplo, é capaz de produzir um aumento de 20% na concentração extracelular de dopamina no núcleo accumbens (You et al., 2018).

A dependência química, na ausência do uso da droga, desencadeia um conjunto de sensações desagradáveis e alterações comportamentais como oscilações bruscas de humor, ansiedade, dificuldade de concentração, lapsos de memória, sensação de fadiga, irritabilidade, compulsividade, entre outros (Koob and Le Moal, 2001). Esses reforços negativos impulsionam o consumo da droga com o objetivo de atenuar os efeitos adversos provocados pela abstinência. O uso abusivo de álcool promove desregulação do sistema de recompensa pela diminuição da ação da dopamina e do ácido gama-aminobutírico (GABA) no estriado ventral (Koob, 2004; Volkow et al., 2002). Estudos clínicos demonstram uma diminuição no número de receptores de dopamina em indivíduos alcoolistas (Figura 4) (Volkow et al., 2002).

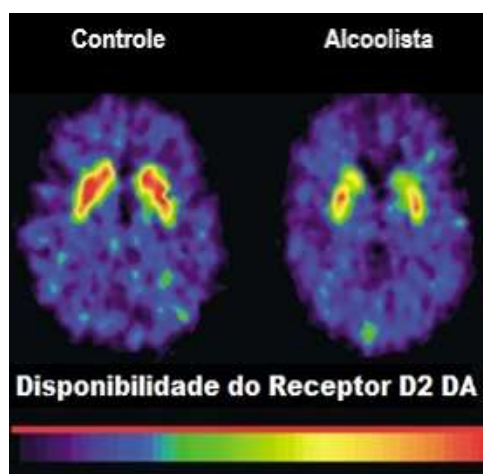


Figura 4: Neuroimagens obtidas do encéfalo de indivíduos não alcoolistas (controle) e alcoolistas. Na imagem do lado direito é possível observar a redução de receptores D₂ de dopamina (marcação vermelha diminuída) nos gânglios basais de usuários. Adaptado de Volkow et al, 2002.

O reforço negativo também ocorre em função do recrutamento dos mecanismos regulatórios do estresse, que são mediados pelo fator de liberação de corticotrofina (CRF), tanto na amígdala quanto no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e que são desregulados pela administração crônica de todas as principais drogas de abuso (Koob, 2008). Durante a abstinência, o aumento na concentração dos hormônios adrenocorticotrópicos, corticosterona e CRF, é responsável por ativação do sistema nervoso autônomo simpático que contribui para várias alterações fisiológicas como tremor, estresse e ansiedade. Esses hormônios também são responsáveis pela motivação para a busca da droga e, conseqüentemente, risco de recaída em indivíduos abstinentes (Koob, 2008; Volkow et al., 2002).

A combinação da desregulação dos circuitos encefálicos que motivam o comportamento e o recrutamento dos mecanismos de estresse, resulta em uma potente base neuroquímica para a geração de um estado emocional negativo que, por sua vez, gera reforço negativo e comportamento compulsivo no alcoolismo (Koob and Volkow, 2016).

Embora os efeitos do álcool sobre o sistema GABAérgico sejam os mais conhecidos, ele também pode alterar a neurotransmissão das vias de recompensa por modulação dos sistemas opioide e endocanabinoide (Erdozain and Callado, 2011; Koob and Volkow, 2016).

1.4.2 Álcool e o Receptor GABA

O álcool afeta a função encefálica ao interagir com múltiplos sistemas de neurotransmissores. No SNC, o consumo abusivo e a dependência de álcool podem romper o delicado balanço que existe entre o GABA, principal neurotransmissor inibitório, e o glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC (Liang and Olsen, 2014). Estudos mostram que a sensibilidade humana à ação do álcool está relacionada a distribuição dos receptores do neurotransmissor GABA (Liang et al., 2004). A partir do momento em que, no estriado, foram localizados receptores do tipo D₂ de dopamina em neurônios GABAérgicos, ficou demonstrado o envolvimento do sistema GABAérgico no alcoolismo (Liang et al., 2004; Liang and Olsen, 2014). Logo, para o completo entendimento da neurobiologia da adição se faz necessário a compreensão do envolvimento do sistema GABAérgico nos processos neurofisiológicos do alcoolismo.

O neurotransmissor GABA é liberado na fenda sináptica, pelo neurônio pré-sináptico, quando o neurônio GABAérgico dispara um potencial de ação (Liang and Olsen, 2014). O GABA liberado na sinapse pode interagir com receptores GABA_A e GABA_B, sendo o primeiro ionotrópico e o segundo metabotrópico. Embora alguns estudos cogitem um terceiro receptor tipo GABA_C, também ionotrópico, a União Internacional de Farmacologia o considera uma variante do receptor GABA_A (Belelli et al., 2019). A sensibilidade ao álcool está especificamente relacionada a distribuição de subunidades do receptor GABA_A (GABA_AR) em diferentes tipos celulares (Olsen, 2018; Tabakoff and Hoffman, 2013). Receptores GABA_A são canais iônicos ativados por ligante (ionotrópicos), quando ativados facilitam a entrada do íon cloreto (Cl⁻) no terminal pós-sináptico, mediando, de maneira rápida, a maioria das neurotransmissões inibitórias do SNC (Olsen and Tobin, 1990).

Os receptores GABA_A são formados por cinco subunidades, cada uma delas com várias isoformas possíveis. No total, existem 19 isoformas (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , π , ρ_{1-3}) que, combinadas entre si, podem apresentar diferentes conformações na estrutura e função do receptor. Essas populações distintas do GABA_AR apresentam um padrão de distribuição espaço-temporal específico ao longo do processo de neurodesenvolvimento, conferindo funções e propriedades farmacológicas únicas quando ativados (Olsen, 2018; Olsen and Tobin, 1990).

A forma mais comum do receptor GABA_A no encéfalo humano é um pentâmero formado por duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ (Figura 5) (Olsen and Tobin, 1990).

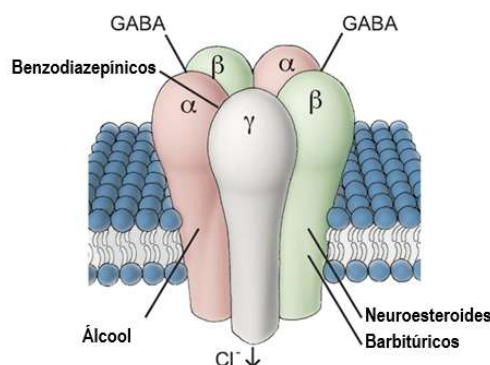


Figura 5: Representação do receptor GABA_A composto por duas subunidades α , duas β e uma γ , conformação mais comum no encéfalo humano. Também estão representados os sítios de ligação do GABA e de outras substâncias como álcool e fármacos da classe dos benzodiazepínicos, neuroesteróides e barbitúricos. A ativação do receptor promove influxo do íon cloreto (Cl^-). Adaptado de Chen et al., 2019.

Evidências indicam que o receptor GABA_A é o principal alvo do álcool no SNC. O álcool atua sobre sítios específicos deste receptor e induz rápidas alterações na conformação das subunidades, alterando, consequentemente, as propriedades funcionais dos receptores GABA_A (Kumar et al., 2009; Olsen, 2018). Os efeitos agudos do álcool sobre esses receptores podem ser percebidos pelos sinais de relaxamento, sedação, redução da ansiedade, comprometimento da coordenação motora e cognição. A abstinência ao álcool está associada a sintomas como ansiedade, hiperexcitabilidade e insônia. Em alcoolistas pesados a abstinência pode produzir convulsão e morte, associada a um fenômeno chamado delirium tremens (Becker and Mulholland, 2014).

Ainda com relação ao sistema GABAérgico, estudos clínicos evidenciaram polimorfismo de nucleotídeo único no gene GABRA2 que codifica a subunidade α_2 do GABA_AR em alcoolistas. A expressão deste gene está associada a comportamentos complexos, considerados integrantes do alcoolismo, sugerindo, dessa forma, que receptores GABA_A que contenham a subunidade α_2 contribuem para o desenvolvimento da dependência de álcool (Olsen and Spigelman, 2012; Soyka et al., 2008). Adicionalmente, variações genéticas na subunidade γ_1 de receptores GABRG1 e GABRA2 estão associadas a dependência de álcool em indivíduos afrodescendentes (Ittiwut et al., 2012).

Quanto a intervenções farmacológicas no sistema GABAérgico, foi observado que o bloqueio de GABA_AR no núcleo para-ventricular no hipocampo (principal local de integração e controle do eixo HPA) reduz o consumo voluntário de álcool em roedores (Koob, 2008; Li et al., 2011; Liang and Olsen, 2014). Também foi demonstrado que a ativação de receptores GABA_B inibe o consumo voluntário de álcool e reduz sinais da síndrome de abstinência em roedores e humanos alcoolistas (Bayard et al., 2004). Estudos clínicos também sugerem que a intervenção farmacológica sobre receptores GABA_B diminui as chances de recaída e fissura pelo álcool (Bayard et al., 2004).

Embora o sistema GABAérgico tenha sido extensamente estudado quanto ao seu envolvimento na neurobiologia e dependência de drogas e, particularmente, sobre os efeitos do álcool, outros sistemas parecem ser importantes neste processo. Estudos mostram que o álcool também atua como modulador negativo glutamatérgico, principalmente sobre receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores metabotrópicos do tipo 5 (mGluR5) (Kalivas, 2009; Koob and Le Moal, 2001), além de seu efeito modulador positivo sobre o complexo canabinoide (Navarrete et al., 2018).

Na abstinência ao álcool o eixo HPA também é ativado, assim como ocorrem alterações na concentração de peptídeos relacionados ao apetite (Aguiar-Nemer et al., 2013; Becker and Mulholland, 2014). Durante o período de abstinência o aumento da ativação do sistema glutamatérgico pode contribuir para a neuroinflamação no SNC. Essas alterações estão associadas a mudanças comportamentais e ao risco de recaída (Erickson et al., 2019; Schneider et al., 2017).

1.4.3 Síndrome de Abstinência de Álcool

Enquanto a motivação para o uso de álcool provém, principalmente, de reforço positivo nas fases iniciais do consumo de álcool, ambos os reforços, positivo e negativo, estão envolvidos no processo a partir do momento em que ocorre o desenvolvimento da dependência (Sinha, 2008). Tanto o consumo agudo quanto o crônico produzem mudanças em vários sistemas de neurotransmissores que podem levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência (Koob and Volkow, 2016). A transição, do consumo abusivo para a dependência química, envolve neuroplasticidade em diversas estruturas encefálicas (Koob and Volkow, 2016; Liang et al., 2004). Esse evento é causado por processos neuroadaptativos durante o consumo crônico e é uma das mudanças fisiológicas envolvidas no processo denominado de *alostase*. Evidências sugerem que as mudanças neuroadaptativas mais importantes na progressão do uso ocasional para a dependência de álcool são a dessensibilização (*down-regulation*) dos sistemas GABA e dopaminérgico, sensibilização permanente (*upregulation*) do sistema glutamatérgico e a desregulação nos mecanismos de estresse no encéfalo (Koob and Volkow, 2016; Sinha, 2008).

Alostase, da perspectiva de dependência química, é definida como o processo de manter a estabilidade aparente da função do sistema de recompensa por modificações nos mecanismos encefálicos de recompensa (Koob and Volkow, 2016). O estado alostático representa um desvio crônico do efeito de recompensa e está abastecido, não somente pela desregulação do sistema de recompensa em si, mas também pela ativação das respostas encefálicas e hormonais ao estresse (Koob and Le Moal, 2001). A presença desse estado alostático pode se manifestar pelo uso compulsivo de drogas, atitude resultante da ativação de circuitos encefálicos, como por exemplo a alça corticoestriatal-talâmica, envolvidos em comportamentos compulsivos (Sinha, 2008). A perspectiva de que a dependência química é a doença que resulta de um mecanismo de alostase, utilizando circuitos estabelecidos pelo sistema de recompensa, promove uma abordagem realista para identificar fatores neurobiológicos que produzem vulnerabilidade para a dependência e a recaída no consumo (Koob and Le Moal, 2001; Sinha, 2008).

O consumo agudo, especificamente, desorganiza o balanço que existe entre os processos de inibição e excitação. Ao longo da exposição crônica ao álcool, o encéfalo tenta compensar o desbalanço reestabelecendo o equilíbrio entre ambas as funções. Tais mudanças neurológicas são caracterizadas pelo desenvolvimento de tolerância aos efeitos psicoativos do álcool (Koob

and Volkow, 2016). Quando o consumo de álcool é abruptamente descontinuado ou reduzido, essas mudanças compensatórias, que visam a retomada do equilíbrio da atividade encefálica, não são mais afetadas pela presença do álcool, levando, portanto, à excitação de sistemas de neurotransmissores e ao desenvolvimento de sintomas da síndrome de abstinência (Bayard et al., 2004; Liang et al., 2004; McKeon et al., 2008).

A falta do consumo de álcool, para um indivíduo dependente, costuma desencadear diversos sintomas que, em conjunto, são conhecidos como síndrome de abstinência, incluindo sinais e sintomas como convulsões, depressão, distúrbios eletrolíticos, doenças hepáticas entre outras (McKeon et al., 2008). Durante a crise de abstinência os indivíduos podem apresentar náusea e vômito, tremores, suores paroxísticos (suores intensos e recorrentes), ansiedade, agitação, distúrbios táteis, distúrbios auditivos, distúrbios visuais, cefaleias, confusão mental e desorientação. Tais manifestações podem levar o usuário a óbito e no seu conjunto são denominadas delirium tremens, que geralmente inicia de 3 a 5 dias do início da abstinência (Bayard et al., 2004; McKeon et al., 2008).

As alterações comportamentais ocorrem pois a abstinência de álcool promove alterações neuroquímicas no SNC, afetando os sistemas dopaminérgico (Koob and Le Moal, 2001; Koob and Volkow, 2016), GABAérgico (Koob, 2004), glutamatérgico (Kalivas, 2009; Tsai and Coyle, 1998) e de endocanabinoide (Erdozain and Callado, 2011; Navarrete et al., 2018), além de afetar a regulação do eixo HPA e promover mudanças na concentração de peptídeos relacionados ao apetite (Aguiar-Nemer et al., 2013; Koob and Volkow, 2016; Sinha, 2008). Durante o período de abstinência, o aumento da ativação do sistema glutamatérgico pode contribuir para a neuro-inflamação no SNC, bem como para mudanças comportamentais relacionadas à fissura, busca pela droga e risco de recaída (Koob and Volkow, 2016; Schneider et al., 2017). O aumento da ativação glutamatérgica, resultado da interrupção abrupta do uso do álcool é responsável pelo aumento do dano encefálico e parece mais deletério ao SNC do que a continuação do uso ou sua retirada gradual (Kalivas, 2009).

O alcoolismo também envolve diversas neuro-adaptações que persistem para além da abstinência aguda e servem de gatilho para a recaída e déficits nas funções cognitivas que também podem estimular o consumo compulsivo (Koob and Volkow, 2016). A principal deficiência que configura um cenário de vulnerabilidade para a recaída no uso de álcool, e possivelmente déficits nas funções cognitivas, é a redução, a longo prazo, da função do sistema de recompensa (Koob and Le Moal, 2001; Liang et al., 2004).

Em roedores, é possível observar sinais da síndrome de abstinência de álcool por meio de comportamentos do tipo ansiosos, diminuição da interação social, hipolocomoção, redução da ingestão de alimento palatável, da busca por novidades, entre outros (Fukushiro et al., 2012; Kliethermes, 2005; Schneider et al., 2017; Slawecki and Roth, 2004).

1.5 Tratamento do Alcoolismo

Atualmente a terapia empregada no tratamento do alcoolismo é baseada na abstinência e em intervenções farmacológicas e psicológicas (Finn et al., 2018). No entanto, a falha terapêutica é comum e ocorre em cerca de 75% dos indivíduos, independentemente do protocolo adotado (Finn et al., 2018). O fracasso terapêutico é ainda maior em casos de comorbidades envolvendo doenças mentais. Cabe salientar que, apesar da elevada prevalência, dos riscos de comorbidades e mortalidade, a adesão ao tratamento é a menor entre todas as doenças mentais, a maior parte das pessoas não recebe tratamento algum (Cook, 2015; Drummond et al., 2011).

As intervenções psicológicas incluem terapias cognitivo-comportamentais, entrevistas motivacionais e o programa dos “12 passos” (Berglund et al., 2003). Os protocolos de intervenção farmacológica para o tratamento do alcoolismo são restritos a naltrexona, dissulfiram, acamprosato e topiramato (Anton et al., 2006; Berglund et al., 2003; Mason et al., 2006). Seus efeitos estão relacionados a redução do reforço positivo ou fissura. Porém, tais fármacos são administrados somente após o início da abstinência, no período de desintoxicação (Liang and Olsen, 2014). As pesquisas clínicas demonstram resultados controversos, insignificantes e malsucedidos com os fármacos utilizados no tratamento do alcoolismo (Anton et al., 2006; Mason et al., 2006). Com o objetivo de ampliar a eficácia do tratamento, intervenções no estilo de vida dos pacientes podem aumentar a procura por ajuda e potencializar a aderência ao tratamento (Giesen et al., 2015; Hallgren et al., 2017).

Como parte do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas na População Brasileira (2015), a Fundação Oswaldo Cruz investigou a prevalência do tipo de serviço onde os indivíduos recebiam algum tratamento para o uso de álcool, tabaco ou outras drogas (Figura 6). Os resultados mostraram que o método mais utilizado foi a internação em comunidades e fazendas terapêuticas para tratamento de dependência química, seguido por unidades de acolhimento e centros de atenção voltados para usuários de álcool e outras drogas (CAPS AD) (Bastos, 2017).

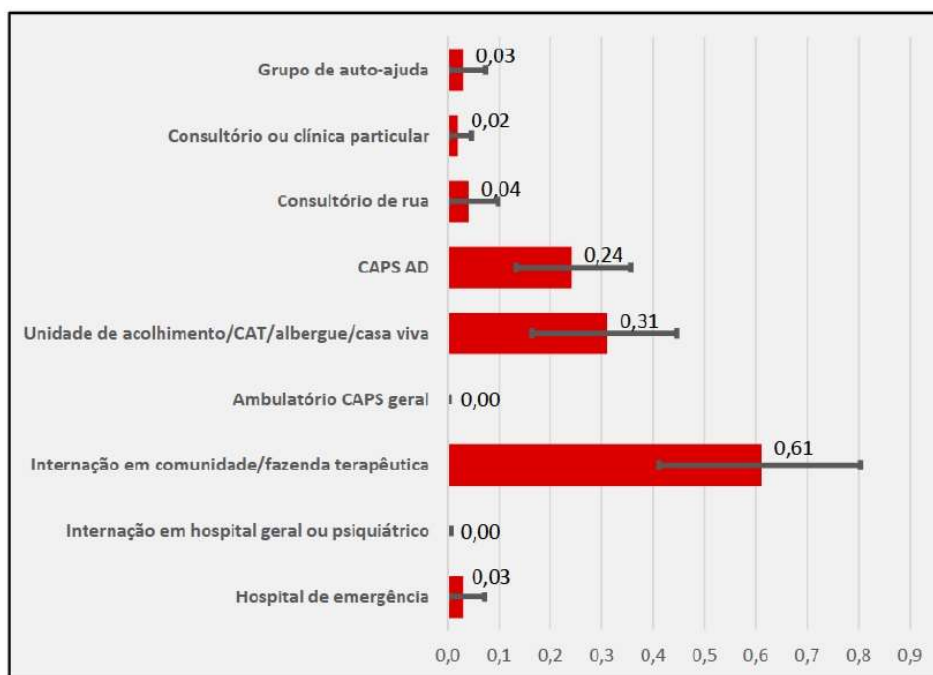


Figura 6: Prevalência do tipo de serviço utilizado por usuários de álcool, tabaco ou outras drogas, para tratamento da drogadição (III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas na População Brasileira, 2015). CAPS: Centros de Atenção Psicossocial; CAPS AD: Centros de Atenção Psicossocial - Álcool e Outras Drogas; CAT: Centro de Acolhimento Temporário (Bastos, 2017).

De acordo com levantamento feito pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), o país conta com cerca de duas mil comunidades terapêuticas e 64% ganham repasses financeiros de uma ou mais esferas do governo (Ipea, 2017). Em 2018, o Ministério Público Federal e órgãos ligados a Secretaria da Saúde de Minas Gerais, após visita surpresa em uma comunidade terapêutica, constataram a realidade dos 63 adultos e 10 adolescentes internos compulsoriamente naquele centro, um cotidiano marcado por torturas, ameaças e trabalhos forçados. Além de não frequentarem nenhuma atividade escolar, os adolescentes internos tinham seus direitos, garantidos pelo Estatuto da Criança e do Adolescente, violados cotidianamente ao serem submetidos aos mesmos trabalhos forçados e torturas dos internos adultos. Mesmo recebendo verbas públicas as comunidades não oferecem plano terapêutico (The Intercept, 2019).

O Conselho Nacional de Política de Drogas (Conad), órgão que regula a atuação das comunidades terapêuticas, não prevê regras para a formação dos profissionais, qualificação e tamanho das equipes e dos direitos dos internos. 93% das comunidades terapêuticas brasileiras utilizam a laborterapia. Esse método já foi criticado pelo Conselho Federal de Psicologia, que mostrou, em relatório, que, além dessa prática não possuir embasamento científico, submeter

os internos a trabalhos forçados é uma maneira de maximizar o lucro das comunidades (The Intercept, 2019; Relatório da Inspeção Nacional em Comunidades Terapêuticas - CFP, 2017).

1.6 Exercício Físico e Neurociências

Um repertório comportamental elaborado, representa pressão evolutiva para o desenvolvimento de um encéfalo mais complexo. Assim como o ato de cozer os alimentos permitiu ao ser humano o desenvolvimento de um encéfalo mais complexo (Cornélio et al, 2016), o repertório de movimentos corporais ampliado e aperfeiçoado ao longo do tempo também realiza pressão para a evolução do encéfalo humano. A atividade física não somente concedeu aos humanos uma maior capacidade de resistência aeróbica como também moldou nosso encéfalo. Existem evidências de que as modificações esqueléticas observadas ao longo do processo evolutivo e relacionadas à resistência aeróbica possuem correlações com o aumento do tamanho encefálico em *hominis* como no *Homo Erectus* (Bramble & Lieberman, 2004; Raichlen & Polk, 2012; Di Liegro et al, 2019).

O movimento corporal humano, em um primeiro momento, está atrelado às questões de sobrevivência: locomoção, caça, coleta, reprodução, defesa pessoal. Porém, há registros históricos demonstrando que desde a antiguidade o ser humano transcende o movimento corporal para além das questões de sobrevivência. Além de cultivar sua própria mobilidade, na arte e nas manifestações religiosas, o ser humano utiliza seu corpo para o jogo, para o brincar e para competir (Di Liegro et al., 2019). A atividade física é inerente ao ser humano, pois ela é definida como todo e qualquer movimento corporal produzido por músculo esquelético que requer gasto calórico acima do nível basal (OMS, 2017). Entretanto, apenas recentemente começamos a compreender as razões celulares e moleculares que tornam o sedentarismo prejudicial à saúde humana e perceber que o exercício físico pode ser uma intervenção poderosa no combate aos efeitos deletérios do sedentarismo (Di Liegro et al., 2019).

Diferentemente da atividade física, o exercício físico não apenas aumenta o consumo calórico acima do nível basal. O exercício físico é uma atividade física planejada, estruturada, repetitiva e que objetiva a melhora de uma ou mais componentes do condicionamento físico (Katch et al., 2010). Todas as valências físicas, como resistência aeróbica, resistência anaeróbica, potência, força, flexibilidade, equilíbrio, coordenação motora, dentre outras, são treináveis, isto é, passíveis de aumento da performance a partir da execução de um determinado protocolo de exercícios físicos (Katch et al., 2010).

O benefício primário do exercício físico para saúde é o bem estar. O exercício desencadeia sensações prazerosas modulando vias semelhantes às aquelas envolvidas com a recompensa no SNC, da mesma forma que o fazem o álcool e outras drogas de abuso (Di Liegro et al., 2019; Dishman et al., 2006). Os principais efeitos fisiológicos do exercício são o aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), diminuição da frequência cardíaca basal e aumento da capacidade de produção de força, componentes estruturais da funcionalidade física (Giesen et al., 2014). Por atuar de forma conjunta no balanço energético, na função imunológica e no controle gastrointestinal, o exercício físico desencadeia a diminuição do grau de obesidade, maior controle do diabetes, diminuição da probabilidade de desordens imunológicas e, inclusive, menor incidência de cânceres (Dishman et al., 2006).

Estudos recentes mostram que o exercício físico regula a proliferação, diferenciação, sobrevivência e maturação de células neurais progenitoras e ainda evidenciam uma correlação positiva entre neurogênese hipocampal induzida por exercício físico e a melhora da cognição (Hötting and Röder, 2013; Ma et al., 2017; Mahalakshmi et al., 2020). A relação entre o exercício físico, sobretudo o treinamento de força, e a neuroplasticidade também é fortemente sustentada pela literatura científica (Cassilhas et al., 2007; Zhao et al., 2015; Hallgren et al., 2017; Ma et al., 2017).

Devido aos avanços no conhecimento da neurofisiologia do exercício, a literatura científica também apresenta fortes evidências da relação entre exercício físico e saúde mental, demonstrando efeitos benéficos do exercício sobre a ansiedade e depressão (Davenport et al., 2018; Morres et al., 2018), Parkinson (Lee et al., 2018; Sacheli et al., 2018), Alzheimer (Du et al., 2018; Lin et al., 2018) e dependência química (Damian and Mendelson, 2017; Hallgren et al., 2017; Strickland et al., 2016).

Para compreender como é possível uma intervenção não farmacológica, pautada unicamente no movimento humano, causar modificações no sistema nervoso e, conseqüentemente, provocar inúmeras alterações comportamentais, se faz necessário o conhecimento de quatro hipóteses que explicam a neurofisiologia do exercício físico.

I. Hipótese do Aumento do Fluxo Sanguíneo Regional

O exercício físico promove aumento da ativação das regiões encefálicas responsáveis pelo controle do movimento. Esse aumento da atividade, sobretudo nas regiões 4 e 6 de Brodmann, causa o aumento do aporte sanguíneo local. Conseqüentemente, há um aumento da

oferta de nutrientes e o aumento da disponibilidade de ATP local (Merege Filho et al, 2014). Esta hipótese sugere que esse aumento favorece funções centrais.

II. Hipótese do Aumento da Atividade de Neurotransmissores

Segundo esta hipótese, o exercício físico, ao elevar a temperatura corporal, aumentaria a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Tal ação, promoveria um maior aporte de nutrientes precursores de neurotransmissores ou mesmo de catecolaminas ao SNC, melhorando sua função (Katch et al., 2010).

III. Hipótese da Neurogênese

O treinamento físico promove liberação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, da sigla em inglês *Insulin-like Growth Factor*), proteína produzida no fígado em resposta ao hormônio de crescimento (da sigla em inglês *Growth Hormone* GH) (Ma et al., 2017). A liberação de IGF-1 diminui a concentração da homocisteína, um aminoácido presente no SNC, associado com lesões encefálicas e transtornos psiquiátricos (Tsai et al., 2015). O IGF-1 também aumenta a produção e liberação do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, da sigla em inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (Cassilhas et al., 2007; Tsai et al., 2015). O BDNF é uma neurotrofina que auxilia na manutenção das células neuronais e modula a neurogênese (Cassilhas et al., 2007; Ma et al., 2017). Estudos mostram que o BDNF, no hipocampo de ratos, reduz em resposta ao estresse (Smith et al., 1995), porém, um curto período de treinamento físico aumenta sua expressão no hipocampo de animais e no plasma de humanos (Miyamoto et al., 2018; Pietrelli et al., 2018; Vaynman et al., 2004). O aumento da expressão de BDNF é atribuído ao aumento da concentração de IGF-1 que, por sua vez, é consequência do exercício físico (Pietrelli et al., 2018). Portanto, a maior concentração de BDNF favorece a plasticidade neuronal, atribuindo efeito neuroprotetor ao exercício. A manutenção das células neuronais e o surgimento de novos neurônios favorecem a conservação das funções cognitivas de indivíduos treinados (Hallgren et al., 2017; Ma et al., 2017; Vaynman et al., 2004).

IV Hipótese Elétrica

Indivíduos treinados apresentam padrão diferenciado de ativação encefálica quando comparados a sujeitos não treinados (Faro et al., 2019; Wu et al., 2019). Indivíduos fisicamente ativos, apresentam maiores ativações no espectro de bandas específicas como teta, alfa e beta no exame de eletroencefalograma quando comparados a seus indivíduos sedentários (Themanson and Hillman, 2006).

1.7 Exercício Físico e o Tratamento do Alcoolismo

O exercício físico é considerado uma forma de prevenção e tratamento para inúmeros problemas de saúde (Katch et al., 2010). Estudos mostram que o exercício também é efetivo no tratamento de transtornos mentais (Davenport et al., 2018; Morres et al., 2019). Contudo, os benefícios do exercício físico para pessoas com desordens no uso de álcool permanecem pouco compreendidos (Hallgren et al., 2017).

Como terapia não farmacológica, o exercício físico pode ser proposto como uma intervenção segura, flexível quanto ao custo-benefício e viável ao tratamento da dependência química sendo aplicável em toda a gama dos diferentes níveis de uso abusivo (Thompson et al., 2018; Hallgren et al., 2017). O exercício físico promove experiências positivas fora do contexto do uso de drogas e auxilia a regulação do humor (Giesen et al., 2015; Ciccolo et al., 2016). Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram a eficácia do exercício na redução do consumo e, consequentemente, redução do comportamento de fissura no uso abusivo de maconha e cocaína (Buchowski et al., 2011; Strickland et al., 2016). Porém, poucos estudos investigam os efeitos do exercício físico e, mais especificamente, do treinamento de força sobre o comportamento de consumo de álcool e sobre o tratamento do alcoolismo (Damian and Mendelson, 2017; Thompson et al., 2018).

Sob a perspectiva comportamental, o engajamento no treinamento físico pode auxiliar o tratamento da dependência ao álcool ao diminuir a disposição à comportamentos que desencadeiem fissura e recaída, além de promover a exposição a novos ambientes que fornecem imediatamente, de maneira segura, experiências recompensadoras (Linke and Ussher, 2015).

A atividade física pode afetar o consumo de álcool através de vários mecanismos. Estudos mostram que ela está associada ao aumento de sensações prazerosas durante as atividades não relacionadas ao uso de drogas e melhora em comorbidades crônicas como depressão e ansiedade (Linke and Ussher, 2015; Thompson et al., 2018). Tais efeitos parecem atenuar problemas comportamentais relacionados ao alcoolismo. Adicionalmente, há indícios de que a prática corrente de atividade física, anterior à exposição, reduz o risco ao uso problemático de drogas. Estudo clínico monitorou 1.870 pares de gêmeos com idade entre 16 e 27 anos e concluiu que baixos níveis de atividade física aumentam o risco de consumo abusivo e da dependência de álcool e outras drogas (Korhonen et al., 2009).

Durante o tratamento do alcoolismo, a participação em atividades significativas e estruturadas são fundamentais para a superação dos distúrbios do uso de álcool, exercícios físicos podem oferecer a chance de transformação de identidade dos sujeitos através da exposição a significativas atividades rotineiras que modificam comportamentos relacionados a dependência, oferece ao indivíduo mudanças em seu estilo de vida, interações sociais em ambiente controlado e promoção do auto controle (Thompson et al., 2018).

Estudos pré-clínicos mostram que o exercício físico reduz o consumo de cocaína, morfina e nicotina (Lynch et al., 2013; Sanchez et al., 2013), além de prevenir ou reverter os efeitos deletérios do alcoolismo sobre as funções cognitivas (Thompson et al., 2018). Tais efeitos estão associados a reparo, plasticidade e proteção neuronal envolvendo mecanismos de transcrição e neurogênese por ativação de cascatas como a do BDNF e inibição de cascatas inflamatórias (Di Liegro et al., 2019; Dishman et al., 2006). Sistemas neurotransmissores como o da noradrenalina, serotonina, GABA ou glutamato também estão envolvidos nesses mecanismos (Dishman et al., 2006; Koob, 2004).

Estudos clínicos mostram que a atividade física diminui comportamento de fissura e aumenta a capacidade de controle do consumo de álcool (Damian and Mendelson, 2017; Karoly et al., 2013; Ussher et al., 2004). Há evidências de que uma única sessão de treino de força, com duração de 20 minutos, é capaz de reduzir sinais de ansiedade e fissura após 18 horas de abstinência ao álcool (Brown et al., 2016; Ciccolo et al., 2016).

Apesar do recente aumento na quantidade de estudos que relacionem o exercício físico ao tratamento da dependência química, até o presente momento, não são encontrados estudos com animais que observem, especificamente, os efeitos do treinamento de força sobre o comportamento de consumo voluntário de álcool ou alterações comportamentais durante a abstinência de álcool. O treinamento de força, que utiliza o princípio da sobrecarga, é um dos tipos de treinamento anaeróbico (ACSM's, 2013). O exercício aeróbico é definido como movimentos produzidos por grandes grupos musculares em intensidade que mantém o indivíduo abaixo do limiar anaeróbico. O treinamento anaeróbico, por sua vez, é o exercício que mantém o indivíduo ativo acima do limiar anaeróbico e, portanto, alimentado energeticamente por vias metabólicas que não dependem unicamente do oxigênio (ACSM's, 2013; Nioka et al., 1998). Comumente, a frequência cardíaca é mensurada e utilizada durante o exercício como critério para a definição do tipo de exercício (aeróbico ou anaeróbico). Porém, a frequência cardíaca basal e suas variações em função do exercício físico são de cunho

individual e, portanto, a definição do tipo de exercício baseada nesse critério é incerta (Dwyer and Bybee, 1983). Por esse motivo, categoriza-se o tipo de exercício em função da forma de treino. Treinamento aeróbico é tipicamente utilizado para designar exercícios de baixa a moderada intensidade, como prática de caminhadas, corridas ou ciclismo, com duração mínima de 20 minutos. Treinamento anaeróbico, por outro lado, é utilizado para se referir a exercícios com séries curtas e repetidas em alta intensidade, como corridas curtas em alta velocidade (*sprinting*), treinamento intervalado (sequência de movimentos realizados por curto período de tempo em alta intensidade) e o treinamento de força (Colledge et al., 2018).

Nesse contexto, a investigação dos efeitos do treinamento de força sobre parâmetros comportamentais de ratos com livre acesso ao álcool ou abstinentes, permitirá elucidar seu papel no tratamento do alcoolismo. É possível que o treinamento físico anaeróbico atenuar os efeitos danosos do consumo abusivo de álcool em ratos com livre acesso, reduza o consumo voluntário e, em ratos abstinentes, atenuar sinais da síndrome de abstinência.

1.8 Justificativa

O alcoolismo é um grave problema de saúde pública, além de causar diversos danos à saúde dos indivíduos e desencadear diferentes problemas sociais também é o responsável, direta e indiretamente, por milhões de mortes no mundo todos os anos (WHO, 2018).

A literatura científica aponta que as formas convencionais de tratamento para dependência do álcool têm se mostrado pouco eficazes, tanto pela baixa adesão ao tratamento como pela elevada frequência de recaída em indivíduos abstinentes (Anton et al., 2006; Berglund et al., 2003; Mason et al., 2006). Questiona-se atualmente se a interrupção abrupta do uso de álcool e outras drogas é de fato a melhor estratégia terapêutica para o tratamento da dependência, visto que os danos encefálicos poderiam ser ainda mais acentuados pela interrupção abrupta da droga (Schneider et al., 2017).

Avanços no conhecimento da área de neurofisiologia do exercício demonstram que o exercício físico é uma intervenção segura, não invasiva, viável e eficiente no tratamento de diversas doenças (Hallgren et al., 2017; Katch et al., 2010). Especificamente relacionado a drogas de abuso, há indícios de que o exercício físico reduz fissura, além de apresentar um efeito neuroprotetor (Davenport et al., 2018; Hallgren et al., 2017; Morres et al., 2019; Thompson et al., 2018). No entanto, não há estudos que avaliem os efeitos do exercício físico

sobre o consumo voluntário em ratos dependentes de álcool ou abstinentes. Também não há estudos avaliando os diferentes tipos de exercícios sobre comportamentos de consumo e recaída.

As alterações comportamentais observadas no modelo de intervenção proposto neste estudo podem ser elucidativas e favorecerem uma melhor compreensão sobre a interferência do exercício físico nos mecanismos de recompensa e de neuroplasticidade e sobre as potencialidades do treinamento físico no tratamento do alcoolismo.

1.9 Hipóteses

Nossa hipótese é que o treinamento de força promove redução do consumo de álcool em um modelo animal de consumo voluntário.

Adicionalmente, sugerimos que o exercício físico reduz sinais de ansiedade em ratos abstinentes ao álcool.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito do treinamento de força sobre o consumo voluntário de álcool e parâmetros comportamentais em ratos submetidos ao modelo de dependência de álcool e abstinentes.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito do treinamento de força em ratos dependentes e abstinentes de álcool sobre:

- I. Consumo voluntário de álcool;
- II. Atividade locomotora espontânea e comportamento do tipo ansioso;
- III. Consumo hídrico e alimentar.

5. DISCUSSÃO

Diante do elevado número de indivíduos dependentes do álcool, dos danos severos à saúde dos sujeitos alcoolistas, de elevado número de mortes por conta do consumo nocivo de álcool e, ainda, da carência de tratamentos eficazes para o uso problemático de álcool (Babor, 2010; Bastos, 2017; Finn et al., 2018; WHO, 2018), objetivamos nesse trabalho investigar os efeitos de um protocolo de exercício físico sobre o consumo voluntário ou abstinência ao álcool em ratos. Evidências indicam que o exercício físico é uma alternativa segura, acessível, de custo flexível e eficaz na redução de danos para usuários de drogas de abuso em geral (Buchowski et al., 2011; Cassilhas et al., 2007; Damian and Mendelson, 2017; Hallgren et al., 2017; Ma et al., 2017; Thompson et al., 2018).

Os resultados demonstraram que o protocolo de exercício físico utilizado nesse estudo não promoveu redução significativa no consumo voluntário de álcool em ratos. Para o grupo alcoolista (AT), o exercício não mudou preferência pelo álcool (Figura 15) e, ao contrário do esperado, aumentou comportamentos tipo ansioso, identificados pela redução do tempo de permanência na área clara (Figura 17A). É possível que o protocolo do treinamento de força de curta duração (14 dias) tenha sido muito intenso para alguns animais, mesmo tendo sido realizado sem progressão contínua da carga, com o estabelecimento de cargas fixas ajustadas uma única vez no início da intervenção. Para produzir adaptações significativas no músculo esquelético e SNC dos animais de modo a desencadear alterações fisiológicas que modulem o comportamento de dependência ao álcool, faz-se necessário que o treino em si não seja um fator estressante. Estudos mostram que o estresse pode diminuir a concentração de BDNF e, consequentemente, reduzir a plasticidade encefálica (Ma et al., 2017; Merege Filho et al., 2014; Smith et al., 1995). A intensidade do treino também pode ser fator determinante do sucesso da utilização do exercício como intervenção terapêutica, uma revisão sistemática recentemente publicada mostra que treinos de intensidade moderada parecem mais adequados como intervenção para prevenção, redução de consumo e tratamento de dependentes de álcool ou outras drogas de abuso (Thompson et al., 2018). Outro fator a ser considerado neste protocolo é a interferência da intensidade do exercício na aprendizagem. Embora uma única sessão de exercício físico possa aumentar substancialmente o desempenho cognitivo, alguns estudos também mostram efeitos negativos do exercício sobre a cognição (Chmura et al., 1994; Kashihara et al., 2009; Merege Filho et al., 2014). De fato, a intensidade do exercício físico e a

ativação do SNC possuem uma relação em “U invertido” (Chmura et al., 1994; Kashiwara et al., 2009). Portanto, uma sessão de treinamento físico, realizada em intensidade moderada, pode promover um efeito benéfico em funções cognitivas, tais como velocidade de processamento, atenção seletiva e controle inibitório (Hogervorst et al., 1996; Merege Filho et al., 2014; Yanagisawa et al., 2010). Porém, uma sessão aguda de exercício físico contínuo, realizado em alta intensidade, pode prejudicar a cognição (Ando et al., 2011; Chmura et al., 1994). Na tentativa de explicar tal relação entre intensidade de exercício e resposta cognitiva, alguns pesquisadores sugerem que o exercício físico em alta intensidade poderia provocar um quadro de fadiga sistêmica, resultando tanto na queda do desempenho físico quanto cognitivo (Merege Filho et al., 2014; Tomporowski, 2003).

Neste estudo, apesar das cargas de treino terem sido definidas de forma individual, determinadas pelo teste de capacidade de carga máxima (CCM), a intensidade do exercício também pode ter sido influenciada por fatores subjetivos como, por exemplo, a motivação do animal para executar a tarefa que lhe foi imposta. Características comportamentais, como a suscetibilidade ao estresse, estão relacionadas à individualidade dos sujeitos em função dos traços de personalidade. Estes podem influenciar comportamentos, humor e padrões cognitivos (Barezani et al., 2017; Matthews et al., 2009). A fadiga (ou baixa energia) está relacionada à esquivas ao dano e associada a medo elevado (Barezani et al., 2017; Cloninger et al., 1993). Portanto, traços de personalidade poderiam justificar o comportamento de nossos animais, uma vez que o exercício físico pode ter sido uma tarefa agradável ou prazerosa para alguns e estressante para outros (Castro et al., 2012). Para evitar esse viés, seria necessário identificar e separar os animais que demonstram melhor desempenho na escalada em aclone, sem apresentar sinais de estresse. Para esses animais, é possível que a intensidade de exercício utilizada neste estudo pudesse demonstrar benefício, reduzindo o consumo ou preferência por álcool.

No passado, diversos estudos tentaram desenvolver modelos animais de treinamento de força que mimetizassem a resposta humana ao treinamento de força (Gordon et al., 1967; Jaweed et al., 1977; Roy et al., 1997; Yarasheski et al., 1990). Porém, poucos estudos conseguiram, com sucesso, demonstrar adaptações na musculatura esquelética dos animais (Duncan et al., 1998). O primeiro desafio era desenvolver um aparato adequado para o treinamento de força. Como demonstrado por estudos anteriores, nesse quesito, a escada vertical utilizada no nosso protocolo apresenta eficácia, além de praticidade, para mimetizar o exercício com sobrecarga externa, (Krause Neto et al., 2016; Nascimento et al., 2013; Seo et al., 2014). Outra preocupação dos estudos que modelam exercícios anaeróbicos é o

desenvolvimento de um protocolo de treino específico para ratos (Krause Neto et al., 2016). Essa dificuldade persiste e também foi observada no nosso estudo, uma vez que os animais responderam de maneiras diferentes ao mesmo protocolo de treino de força. A dificuldade está na previsão das possíveis variações no temperamento emocional individual dos animais, tanto em função da execução da tarefa quanto em função das variações na intensidade do treino (Castro et al., 2012). Nesse quesito o protocolo de adaptação ao aparato de treino pode ter grande importância, pois a primeira exposição ao aparato pode influenciar a sensibilidade dos animais para todo o período de treinamento. Outro fator de dificuldade nos estudos com treinamento de força é a intensidade insuficiente do exercício, problema aparentemente inexistente com o modelo de escalada vertical (Krause Neto et al., 2016; Nascimento et al., 2013; Seo et al., 2014). O nosso estudo revelou que, de fato, na escalada vertical, o desafio é controlar as cargas de treino para que a intensidade se mantenha na faixa moderada e não resulte em esforço intenso. É possível que a intensidade do exercício tenha influenciado a resposta de redução de consumo ou preferência de álcool e, portanto, sugerimos que novos estudos utilizando este modelo dividam os animais de acordo com a resposta ao exercício. Além dos fatores apontados acima, outra dificuldade dos estudos com treinamento de força está relacionada à aprendizagem da tarefa e à adaptação dos animais ao aparato de treino. Como resultado de nossa experiência neste estudo, verificamos que é fundamental que no protocolo de adaptação, nas primeiras escaladas, os animais sejam posicionados nos últimos degraus, mais próximos da caixa de descanso, no topo do aparato. Dessa forma, os animais tendem a subir a escada vertical com mais facilidade, sem a necessidade de estímulos positivos (recompensas) ou negativos, como os estímulos sonoros ou toques na porção posterior do corpo dos animais utilizados no nosso protocolo. Caso esta etapa do protocolo de adaptação não seja respeitada e os animais sejam, desde o início, posicionados na base do aparato a tendência é que os animais não escalem os degraus, se deslocando para fora do aparato ou permanecendo imóveis nos primeiros degraus.

Outro fator importante que pode ter interferido na realização da tarefa e, conseqüentemente, na alteração da percepção da intensidade do exercício é o ciclo circadiano dos ratos. Interferências sobre este delicado controle biológico podem causar importantes alterações comportamentais e fisiológicas (Weil and Nelson, 2014). Em humanos, a maioria das tarefas cotidianas são diurnas, durante a fase denominada de ciclo claro (Weil and Nelson, 2014). Entretanto, roedores são animais noturnos (fase escura) e, portanto, treinar os ratos durante a fase clara pode desencadear respostas adaptativas diferentes em comparação com a

fase escura, que é o período ativo dos animais (Krause Neto et al., 2016; Weil and Nelson, 2014). Sugerimos, portanto, que novos estudos sejam realizados durante a fase escura do ciclo dos animais, com inversão do ciclo claro-escuro no local de alojamento e treino ou, apesar das dificuldades logísticas, a realização do experimento durante o período noturno.

Apesar das dificuldades no controle da intensidade do exercício no modelo animal de treinamento de força escolhido para este estudo e de não termos encontrado diferenças para o consumo ou preferência de álcool, os resultados encontrados para os demais comportamentos se mostram interessantes. O protocolo de indução do alcoolismo nos animais, através do consumo voluntário, se mostrou eficiente e foi comprovado pelas alterações comportamentais identificadas na primeira exposição ao teste claro-escuro. Ao reduzir a preferência e o tempo de permanência na área clara e, conseqüentemente, aumentar o tempo de permanência na área escura do aparato, os animais do grupo WHT (abstinentes) manifestaram, dessa forma, comportamento tipo-ansioso, associado a 24 horas de abstinência ao álcool, comportamento que evidencia a dependência de álcool (Planeta and Planeta, 2013). Para o grupo ALC (alcoolistas), o fato de não terem sido detectadas diferenças significativas na latência para entrada na área escura, no tempo e na frequência de avaliação de risco nos testes claro-escuro indica que o tempo de remoção das garrafas de álcool, nas 2 horas anteriores aos testes, foi suficiente para que os animais não apresentassem sinais de intoxicação ou abstinência, observados por alterações nos comportamentos de ambulação e tipo ansioso, respectivamente. Esses resultados confirmam que a exposição voluntária ao álcool por quatro semanas é capaz de produzir dependência nos animais.

Interessantemente, na segunda exposição ao teste do claro-escuro, avaliando o efeito do exercício anaeróbico sobre os comportamentos, observamos um aumento da preferência dos animais do grupo abstinente (WT) para a área clara (Figura 17B). Embora não tenhamos detectado diferença significativa do grupo abstinente sedentário (WS) quando comparado ao grupo controle sedentário (CS), podemos observar uma pequena redução das barras que representam o tempo de permanência e a preferência pela área clara (Figura 17A e B). Esse comportamento chama a atenção pelo fato de que os animais estavam abstinentes a 14 dias, indicando que o modelo de dependência provocou alterações que não foram revertidas pela abstinência ao álcool. Estudos anteriores mostram que os efeitos comportamentais e inflamatórios pela exposição crônica ao álcool podem perdurar por semanas ou meses em animais abstinentes, sugerindo que essas alterações são decorrentes de neuroplasticidade encefálica de difícil reversão (Kliethermes, 2005; Schneider et al., 2017). O fato de que o

exercício anaeróbico foi capaz de aumentar a preferência pela área clara nos animais WT, evidenciando um efeito tipo-ansiolítico promovido nos animais abstinentes. É possível que o exercício tenha aumentado o BDNF no encéfalo desses animais, como já demonstrado em estudos anteriores, favorecendo mecanismos de neuroplasticidade e o retorno das funções cognitivas próximas ao de animais controle (Vaynman et al., 2004). Essas alterações não foram encontradas nos animais do grupo alcoolista (AT) e, diferente do esperado, observamos um comportamento ansiogênico gerado por exercício físico, com redução significativa do tempo de permanência na área clara para esses animais (Figura 17A). Não descartamos que o uso crônico de álcool tenha sensibilizado o eixo HPA e, conseqüentemente, tenha aumentado o estado de ansiedade desses animais, mesmo após 2 dias da interrupção do exercício e 2 horas da interrupção da exposição ao álcool (Kliethermes, 2005; Koob, 2008). Estudos também mostram que o consumo crônico de álcool está relacionado a ativação da amígdala, que por sua vez aumenta a agressividade e compulsividade em usuário (Koob and Volkow, 2016). Embora de modo subjetivo, percebemos maior agressividade e intolerância por parte dos animais do grupo alcoolista quando submetidos ao exercício, evidenciando resistência na sua execução.

Outros fatores também podem ter colaborado para o aparecimento do comportamento tipo ansioso nos animais AT. Há evidências que o consumo do álcool está associado a redução da síntese de proteína miofibrilar e, conseqüentemente, redução do anabolismo do tecido muscular (Parr et al., 2014). A redução do anabolismo do tecido muscular também pode ser produzida pelo efeito direto do acetaldeído, um metabólito tóxico do álcool (Bianco et al., 2014; Parr et al., 2014). Soma-se a isso a redução do aporte energético pela dessensibilização de receptores de insulina pelo álcool e aumento do gasto energético pelo exercício (Bianco et al., 2014). Nesse contexto, o que se apresenta é um estado de fadiga generalizada nos animais do grupo AT, favorecendo, portanto, o aumento de comportamentos do tipo ansioso. Cabe salientar que, embora fuja aos objetivos propostos neste estudo, temos resultados complementares relativos ao monitoramento do consumo alimentar ao longo das 48 semanas do desenvolvimento deste protocolo. Esses resultados serão analisados, se investigará se estão alterados nos diferentes grupos experimentais e a sua relação com os comportamentos no claro-escuro.

A redução significativa na frequência de transições entre as áreas no teste do claro-escuro observada para os animais do grupo WS quando comparados aos animais do grupo AS sugerem que a interrupção abrupta do uso do álcool pode ser ainda mais danosa ao SNC do que o uso continuado (Crews and Vetreno, 2014; Freeman et al., 2012; González-Quintela et al., 2000).

De fato, a suspensão abrupta do uso do álcool está associada com aumento da resposta inflamatória em diferentes áreas encefálicas, contribuindo para os sinais e sintomas da síndrome de abstinência (Freeman et al., 2012). Esses comportamentos de maior imobilidade associados aos de menor preferência e tempo de permanência na área clara dão indícios de que os animais do grupo WS estavam mais ansiosos (Kliethermes, 2005) e isso poderia, também, estar associado ao aumento da resposta inflamatória encefálica resultante da abstinência. Cabe ressaltar que o exercício físico reverteu pelo menos um desses comportamentos (preferência pela área clara), sugerindo que no processo de abstinência ele pode atenuar as respostas inflamatórias e sintomas da síndrome de abstinência. Os efeitos anti-inflamatórios do exercício foram recentemente revisados e os resultados observados são robustos (Metsios et al., 2020). Isso favorece a indicação do exercício físico como terapia em casos de retirada do álcool e a abstinência abrupta parece apresentar-se como uma abordagem incompatível com a ideia de redução de danos.

Portanto, nossos resultados sugerem que é possível a utilização do treinamento físico anaeróbico durante o período de internação clínica de indivíduos em abstinência, com o objetivo de atenuar os sintomas da síndrome de abstinência e realizar a manutenção das funções cognitivas. Essa modalidade de exercício, mediante supervisão de profissional habilitado, é segura e apresenta custo flexível, diferente do treino aeróbico que, em geral, requer equipamentos ou amplo espaço físico, o treinamento de força ainda apresenta baixo risco de reações adversas (Thompson et al., 2018) e sua implementação no Sistema Único de Saúde pode ser ampliada.

É imprescindível ressaltar que os resultados encontrados nesse estudo, as correlações entre os efeitos do exercício e o tratamento do alcoolismo e as sugestões feitas a partir de nossos achados são delimitados não somente ao tipo de exercício escolhido (exercício anaeróbico) mas, sobretudo, ao protocolo utilizado. Em supostos estudos subsequentes que se utilizem do mesmo modelo de treino (escada vertical) e, por tanto, do mesmo tipo de exercício (anaeróbico), os resultados encontrados podem diferir de maneira integral ou parcial em decorrência de alterações nas variáveis do protocolo de treino, tais como modificações no número total de séries (subidas até o topo do aparato), percentual da CCM utilizada em cada série, tempo de descanso entre as séries e ou duração total do protocolo (dias, semanas ou meses).

6. CONCLUSÕES

O protocolo de indução do alcoolismo se mostrou eficaz ao produzir dependência, identificada pelos sinais de abstinência (grupo WHT) após a interrupção da exposição ao modelo de livre escolha de álcool. O intervalo de tempo da retirada das garrafas contendo álcool, com antecedência de 2 horas para o grupo ALC, também foi efetivo para que os animais não apresentassem sinais de intoxicação ou abstinência ao álcool durante a realização da intervenção com o protocolo de treino e dos testes comportamentais.

Contudo, o protocolo de treinamento de força, com 14 dias de duração, não alterou significativamente o comportamento de consumo ou preferência pelo álcool dos animais alcoolistas (grupo AT). Contrário ao esperado, esses animais do grupo AT apresentaram comportamento do tipo ansioso após o período de intervenção com o exercício físico.

Nas nossas condições comportamentais, o treinamento de força preveniu comportamentos tipo-ansioso nos animais WT, possivelmente relacionados aos efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores do exercício físico já observados em estudos anteriores. As alterações comportamentais do tipo ansioso no grupo WS, mesmo após duas semanas de abstinência, sugerem que os efeitos da interrupção abrupta do uso de álcool, em animais dependentes, podem perdurar por longos períodos e apresentar maiores danos cognitivos-comportamentais quando comparados aos animais do grupo AS que tinham acesso ao álcool.

Globalmente, nossos resultados indicam a necessidade de avaliar protocolos mais longos para observar os efeitos do exercício anaeróbico sobre o consumo de álcool. Outra proposta seria iniciar o protocolo experimental com percentual menor das cargas de treino, afim de diminuir a intensidade do exercício e, ao ter maior controle sobre essa variável, observar os possíveis efeitos benéficos sobre as funções cognitivas, também para evitar que os animais interpretem o modelo como muito aversivo e outros componentes não relacionados ao exercício, como o estresse, interfiram na resposta de redução de consumo ou de preferência ao álcool.

Embora nossos resultados tenham sido observados em animais, é possível serem reproduzidos em seres humanos. Acreditamos que o efeito ansiolítico do treinamento, observado nos animais abstinentes, possa ser replicado em seres humanos, atenuando sintomas

da síndrome de abstinência e reduzindo o risco de recaída, efeitos que explicariam a sensação de melhora do bem estar e da percepção geral de saúde observadas na prática clínica e já relatadas na literatura em estudos anteriores. Portanto, em função de sua segurança, custo flexível e demais benefícios já comprovados à saúde humana, sugerimos que o treinamento de força continue a ser implementado para alcoolistas durante o tratamento da abstinência, porém, que seja considerada a possibilidade do treinamento integrar de forma contínua o tratamento e que os indivíduos possuam ao menos duas semanas ininterruptas de treino.

7. REFERÊNCIAS

- ACSM's, 2013. Guidelines for Exercise Testing and Prescription - American College of Sports Medicine, 9th ed. edição. ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Aguiar-Nemer, A.S., Toffolo, M.C.F., Silva, C.J. da, Laranjeira, R., Silva-Fonseca, V.A., 2013. Leptin Influence in Craving and Relapse of Alcoholics and Smokers. *Journal of Clinical Medicine Research* 5, 164. <https://doi.org/10.4021/jocmr1159w>
- Alcaro, A., Huber, R., Panksepp, J., 2007. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev* 56, 283–321. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.014>
- Ando, S., Kokubu, M., Yamada, Y., Kimura, M., 2011. Does cerebral oxygenation affect cognitive function during exercise? *Eur J Appl Physiol* 111, 1973–1982. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1827-1>
- Anton, R.F., O'Malley, S.S., Ciraulo, D.A., Cisler, R.A., Couper, D., Donovan, D.M., Gastfriend, D.R., Hosking, J.D., Johnson, B.A., LoCastro, J.S., Longabaugh, R., Mason, B.J., Mattson, M.E., Miller, W.R., Pettinati, H.M., Randall, C.L., Swift, R., Weiss, R.D., Williams, L.D., Zweben, A., COMBINE Study Research Group, 2006. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 295, 2003–2017. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2003>
- Avena, N.M., Rada, P., Hoebel, B.G., 2008. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 20–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>
- Babor, T.F., 2010. Alcohol: No Ordinary Commodity: Research and Public Policy, 2nd edition. ed. Oxford University Press, USA, Oxford ; New York.
- Barezani, E., Pechansky, F., Alegre, P., 2017. Sinais de uso de drogas em adolescentes disponíveis na internet 67.
- Bastos, F.I., 2017. III Levantamento Nacional sobre uso de Drogas pela População Brasileira 17.

- Bayard, M., McIntyre, J., Hill, K.R., Woodside, J., 2004. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 69, 1443–1450.
- Becker, H.C., Mulholland, P.J., 2014. Neurochemical mechanisms of alcohol withdrawal. *Handb Clin Neurol* 125, 133–156. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00009-4>
- Belelli, D., Hales, T.G., Lambert, J.J., Luscher, B., Olsen, R., Peters, J.A., Rudolph, U., Sieghart, W., 2019. GABAA receptors in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. *GtoPdb CITE* 2019. <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F72/2019.4>
- Berglund, M., Thelander, S., Salaspuro, M., Franck, J., Andréasson, S., Ojehagen, A., 2003. Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. *Alcohol Clin Exp Res* 27, 1645–1656. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000090144.99832.19>
- Bianco, A., Thomas, E., Pomara, F., Tabacchi, G., Karsten, B., Paoli, A., Palma, A., 2014. Alcohol consumption and hormonal alterations related to muscle hypertrophy: a review. *Nutr Metab (Lond)* 11, 26. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-26>
- Bramble, Dennis M.; LIEBERMAN, Daniel E. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*, [S.L.], v. 432, n. 7015, p. 345-352, nov. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature03052>.
- Brown, R., Prince, M., Minami, H., Abrantes, A., 2016. An exploratory analysis of changes in mood, anxiety and craving from pre- to post- single sessions of exercise, over 12 weeks, among patients with alcohol dependence. *Mental Health and Physical Activity* 11. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2016.04.002>
- Buchowski, M.S., Meade, N.N., Charboneau, E., Park, S., Dietrich, M.S., Cowan, R.L., Martin, P.R., 2011. Aerobic exercise training reduces cannabis craving and use in non-treatment seeking cannabis-dependent adults. *PLoS One* 6, e17465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017465>
- Carlini, E.A., 2006. Epidemiologia do Uso de Álcool no Brasil. *Arquivos Médicos do ABC* 31.
- Carneiro, H.S., 2004. Bebidas alcoólicas e outras drogas na época moderna - Economia e Embriaguez do século XVI ao XVIII. *Núcleo de Estudos Interdisciplinares Sobre Psicoativos: NEIP*. 01 - 08. <http://www.historiadoreletronico.com.br/faces/03120801.htm>
- Carnicella, S., Ron, D., Barak, S., 2014. Intermittent ethanol access schedule in rats as a preclinical model of alcohol abuse. *Alcohol* 48, 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.01.006>

- Cassilhas, R.C., Viana, V.A.R., Grassmann, V., Santos, R.T., Santos, R.F., Tufik, S., Mello, M.T., 2007. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 39, 1401–1407. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318060111f>
- Castro, Jorge E.; DIESSLER, Shanaz; VAREA, Emilio; MÁRQUEZ, Cristina; LARSEN, Marianne H.; CORDERO, M. Isabel; SANDI, Carmen. Personality traits in rats predict vulnerability and resilience to developing stress-induced depression-like behaviors, HPA axis hyper-reactivity and brain changes in pERK1/2 activity. *Psychoneuroendocrinology*, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 1209-1223, ago. 2012. Elsevier BV
- Chang, B., Li, B., Huang, A., Sun, Y., Teng, G., Wang, X., Liangpunsakul, S., Li, J., Zou, Z., 2016. Changes of four common non-infectious liver diseases for the hospitalized patients in Beijing 302 hospital from 2002 to 2013. *Alcohol* 54, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.07.001>
- Chen, X., van Gerven, J., Cohen, A., Jacobs, G., 2019. Human pharmacology of positive GABA-A subtype-selective receptor modulators for the treatment of anxiety. *Acta Pharmacologica Sinica* 40, 571–582. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0185-5>
- Chmura, J., Nazar, K., Kaciuba-Uściłko, H., 1994. Choice reaction time during graded exercise in relation to blood lactate and plasma catecholamine thresholds. *Int J Sports Med* 15, 172–176. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021042>
- Ciccolo, J.T., Whitworth, J.W., Dunsiger, S.I., SantaBarbara, N.J., Nosrat, S., LaBrec, J.E., 2016. Acute effects of resistance exercise on affect, arousal, and urge to drink in temporarily abstinent young adult hazardous drinkers. *Am J Addict* 25, 623–627. <https://doi.org/10.1111/ajad.12440>
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R., 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50, 975–990. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
- Colledge, F., Gerber, M., Pühse, U., Ludyga, S., 2018. Anaerobic Exercise Training in the Therapy of Substance Use Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 9, 644. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00644>
- Cook, S., 2015. Alcohol Dependence and Mortality: Implications for Treatment. *EBioMedicine* 2, 1281–1282. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.023>

- Cordioli, A.V., Silva, C.T.B. da, Passos, I.C., Kieling, C., Barcellos, M.T., 2014. DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição. ed. Artmed.
- Cornélio, Alianda M.; BITTENCOURT-NAVARRETE, Ruben E. de; BRUM, Ricardo de Bittencourt; QUEIROZ, Claudio M.; COSTA, Marcos R.. Human Brain Expansion during Evolution Is Independent of Fire Control and Cooking. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 10, p. 1-11, 25 abr. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00167>.
- Crews, F.T., Vetreno, R.P., 2014. Chapter Ten - Neuroimmune Basis of Alcoholic Brain Damage, in: Cui, C., Shurtleff, D., Harris, R.A. (Eds.), *International Review of Neurobiology, Neuroimmune Signaling in Drug Actions and Addictions*. Academic Press, pp. 315–357. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5>
- Damian, A.J., Mendelson, T., 2017. Association of Physical Activity with Alcohol Abuse and Dependence in a Nationally-Representative U.S. Sample. *Subst Use Misuse* 52, 1744–1750. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1310245>
- Davenport, M.H., McCurdy, A.P., Mottola, M.F., Skow, R.J., Meah, V.L., Poitras, V.J., Jaramillo Garcia, A., Gray, C.E., Barrowman, N., Riske, L., Sobierajski, F., James, M., Nagpal, T., Marchand, A.-A., Nuspl, M., Slater, L.G., Barakat, R., Adamo, K.B., Davies, G.A., Ruchat, S.-M., 2018. Impact of prenatal exercise on both prenatal and postnatal anxiety and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 52, 1376–1385. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099697>
- Di Liegro, C.M., Schiera, G., Proia, P., Di Liegro, I., 2019. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel)* 10. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>
- Giesen, E.S., Deimel, H. & Bloch, W., Clinical exercise interventions in alcohol use disorders: a systematic review, *Journal of Substance Abuse Treatment* (2015), doi: 10.1016/j.jsat.2014.12.00
- Dishman, R.K., Berthoud, H.-R., Booth, F.W., Cotman, C.W., Edgerton, V.R., Fleshner, M.R., Gandeia, S.C., Gomez-Pinilla, F., Greenwood, B.N., Hillman, C.H., Kramer, A.F., Levin, B.E., Moran, T.H., Russo-Neustadt, A.A., Salamone, J.D., Van Hoomissen, J.D., Wade, C.E., York, D.A., Zigmond, M.J., 2006. *Neurobiology of exercise*. *Obesity (Silver Spring)* 14, 345–356. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.46>
- Drummond, C., Gual, A., Goos, C., Godfrey, C., Deluca, P., Goltz, C.V.D., Gmel, G., Scafato, E., Wolstenholme, A., Mann, K., Coulton, S., Kaner, E., 2011. Identifying the gap between need and intervention for alcohol use disorders in Europe. *Addiction* 106, 31–36. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03335.x>

- DSM-IV, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - American Psychiatric Association, 4ª edição. ed. Amer Psychiatric Pub Inc, Washington, DC.
- DSM-V, American Psychiatric Association, 2014. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.
- Du, Z., Li, Y., Li, J., Zhou, C., Li, F., Yang, X., 2018. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging* 13, 1593–1603. <https://doi.org/10.2147/CIA.S169565>
- Duncan, N.D., Williams, D.A., Lynch, G.S., 1998. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 77, 372–378. <https://doi.org/10.1007/s004210050347>
- Dwyer, J., Bybee, R., 1983. Heart rate indices of the anaerobic threshold. *Med Sci Sports Exerc* 15, 72–76.
- Erdozain, A.M., Callado, L.F., 2011. Involvement of the endocannabinoid system in alcohol dependence: the biochemical, behavioral and genetic evidence. *Drug Alcohol Depend* 117, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.02.003>
- Erickson, E.K., Grantham, E.K., Warden, A.S., Harris, R.A., 2019. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 177, 34–60. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.007>
- Faro, H.K.C., Machado, D.G. da S., Bortolotti, H., do Nascimento, P.H.D., Moiola, R.C., Elsangedy, H.M., Fontes, E.B., 2019. Influence of Judo Experience on Neuroelectric Activity During a Selective Attention Task. *Front Psychol* 10, 2838. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02838>
- Finn, S.W., Hammarberg, A., Andreasson, S., 2018. Treatment for Alcohol Dependence in Primary Care Compared to Outpatient Specialist Treatment-A Randomized Controlled Trial. *Alcohol Alcohol* 53, 376–385. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx126>
- Freeman, K., Brureau, A., Vadigepalli, R., Staehle, M.M., Brureau, M.M., Gonye, G.E., Hoek, J.B., Hooper, D.C., Schwaber, J.S., 2012. Temporal changes in innate immune signals in a rat model of alcohol withdrawal in emotional and cardiorespiratory homeostatic nuclei. *Journal of Neuroinflammation* 9, 97. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-97>

- Fukushiro, D.F., Josino, F.S., Saito, L.P., Costa, J.M., Zanlorenzi, L.H.F., Berro, L.F., Fernandes-Santos, L., Morgado, F., Mári-Kawamoto, E., Frussa-Filho, R., 2012. Differential effects of intermittent and continuous exposure to novel environmental stimuli on the development of amphetamine-induced behavioral sensitization in mice: implications for addiction. *Drug Alcohol Depend* 124, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.026>
- Giesen, E.S., Deimel, H., Bloch, W., 2015. Clinical exercise interventions in alcohol use disorders: a systematic review. *J Subst Abuse Treat* 52, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.12.001>
- González-Quintela, A., Dominguez-Santalla, M.J., Pérez, L.F., Vidal, C., Lojo, S., Barrio, E., 2000. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine* 12, 1437–1440. <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0715>
- Gordon, E.E., Kowalski, K., Fritts, M., 1967. Changes in rat muscle fiber with forceful exercises. *Arch Phys Med Rehabil* 48, 577–582.
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Schuch, F., Lundin, A., Stubbs, B., 2017. More Reasons to Move: Exercise in the Treatment of Alcohol Use Disorders. *Front Psychiatry* 8, 160. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00160>
- Hascoët, M., Bourin, M., Nic Dhonnchadha, B.A., 2001. The mouse light-dark paradigm: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25, 141–166. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(00\)00151-2](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(00)00151-2)
- Herrmann, M., Curio, N., Jost, S., Grubich, C., Ebert, A.D., Fork, M.L., Synowitz, H., 2001. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 95–100. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.95>
- Hogervorst, E., Riedel, W., Jeukendrup, A., Jolles, J., 1996. Cognitive performance after strenuous physical exercise. *Percept Mot Skills* 83, 479–488. <https://doi.org/10.2466/pms.1996.83.2.479>
- Hornberger, T.A., Farrar, R.P., 2004. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol* 29, 16–31. <https://doi.org/10.1139/h04-002>

- Hötting, K., Röder, B., 2013. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 2243–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>
- Ikemoto, S., 2007. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 56, 27–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- Intercept, C., 2019. Relatório da Inspeção Nacional em Comunidades Terapêuticas - Conselho Federal de Psicologia [WWW Document]. URL <https://site.cfp.org.br/lancamento-do-relatorio-da-inspecao-nacional-em-comunidades-terapeuticas/>.
- Ipea, 2017. Nota Técnica - 2017 - março - Número 21 - Diest - Perfil das Comunidades Terapêuticas Brasileiras [WWW Document]. URL https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=29865&catid=189&Itemid=6.
- Ittiwut, C., Yang, B.-Z., Kranzler, H.R., Anton, R.F., Hirunsatit, R., Weiss, R.D., Covault, J., Farrer, L.A., Gelernter, J., 2012. GABRG1 and GABRA2 variation associated with alcohol dependence in African Americans. *Alcohol Clin Exp Res* 36, 588–593. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01637.x>
- Jaweed, M.M., Herbison, G.J., Ditunno, J.F., 1977. Myosin ATPase activity after strengthening exercise. *J Anat* 124, 371–381.
- Kalivas, P.W., 2009. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 561–572. <https://doi.org/10.1038/nrn2515>
- Karoly, H.C., Stevens, C.J., Thayer, R.E., Magnan, R.E., Bryan, A.D., Hutchison, K.E., 2013. Aerobic exercise moderates the effect of heavy alcohol consumption on white matter damage. *Alcohol Clin Exp Res* 37, 1508–1515. <https://doi.org/10.1111/acer.12135>
- Kashihara, K., Maruyama, T., Murota, M., Nakahara, Y., 2009. Positive effects of acute and moderate physical exercise on cognitive function. *J Physiol Anthropol* 28, 155–164. <https://doi.org/10.2114/jpa2.28.155>
- Katch, V.L., McArdle, W.D., Katch, F.I., 2010. *Essentials of Exercise Physiology*, 4^a edição. ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

- Kliethermes, C.L., 2005. Anxiety-like behaviors following chronic ethanol exposure. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 837–850. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.001>
- Koob, G.F., 2008. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 59, 11–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.012>
- Koob, G.F., 2004. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol* 68, 1515–1525. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.031>
- Koob, G.F., Le Moal, M., 2001. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24, 97–129. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Korhonen, T., Kujala, U.M., Rose, R.J., Kaprio, J., 2009. Physical Activity in Adolescence as a Predictor of Alcohol and Illicit Drug Use in Early Adulthood: A Longitudinal Population Based Twin Study. *Twin Res Hum Genet* 12, 261–268. <https://doi.org/10.1375/twin.12.3.261>
- Krause Neto, W., Silva, W. de A., Ciena, A.P., Anaruma, C.A., Gama, E.F., 2016. Vertical Climbing for Rodent Resistance Training: a Discussion about Training Parameters. *International Journal of Sports Science* 36–49.
- Kumar, S., Porcu, P., Werner, D.F., Matthews, D.B., Diaz-Granados, J.L., Helfand, R.S., Morrow, A.L., 2009. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology (Berl)* 205, 529. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1562-z>
- Laranjeira, R., Pinsky, I., Sanches, M., Zaleski, M., Caetano, R., 2010. Alcohol use patterns among Brazilian adults. *Brazilian Journal of Psychiatry* 32, 231–241. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009005000012>
- LEE, Jae-Min; KIM, Tae-Woon; PARK, Sang-Seo; HAN, Jin-Hee; SHIN, Mal-Soon; LIM, Baek-Vin; KIM, Sang-Hoon; BAEK, Seung-Soo; CHO, Young Sam; KIM, Khae Hawn. Treadmill Exercise Improves Motor Function by Suppressing Purkinje Cell Loss in Parkinson Disease Rats. *International Neuroloulogy Journal*, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 147-155, 31 out. 2018. Korean Continence Society. <http://dx.doi.org/10.5213/inj.1836226.113>.

- Li, J., Bian, W., Dave, V., Ye, J.-H., 2011. Blockade of GABA(A) receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates voluntary ethanol intake and activates the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Addict Biol* 16, 600–614. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00344.x>
- Liang, J., Cagetti, E., Olsen, R.W., Spigelman, I., 2004. Altered pharmacology of synaptic and extrasynaptic GABAA receptors on CA1 hippocampal neurons is consistent with subunit changes in a model of alcohol withdrawal and dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 310, 1234–1245. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.067983>
- Liang, J., Olsen, R.W., 2014. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin* 35, 981–993. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.50>
- Lin, T.-W., Tsai, S.-F., Kuo, Y.-M., 2018. Physical Exercise Enhances Neuroplasticity and Delays Alzheimer's Disease. *Brain Plast* 4, 95–110. <https://doi.org/10.3233/BPL-180073>
- Linke, S.E., Ussher, M., 2015. Exercise-based treatments for substance use disorders: evidence, theory, and practicality. *Am J Drug Alcohol Abuse* 41, 7–15. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.976708>
- Lynch, W., Peterson, A., Sanchez, V., Jean, A., 2013. Exercise as a Novel Treatment for Drug Addiction: A Neurobiological and Stage-Dependent Hypothesis. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.011>
- Ma, C.-L., Ma, X.-T., Wang, J.-J., Liu, H., Chen, Y.-F., Yang, Y., 2017. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res* 317, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.067>
- Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S.-D., Bharath Kumar, V., 2020. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
- Mason, B.J., Goodman, A.M., Chabac, S., Leher, P., 2006. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 40, 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.002>
- Matthews, G., Deary, I.J., Whiteman, M.C., 2009. *Personality traits*, 3rd ed. ed. Cambridge University Press, Cambridge ; New York.

- McGovern, P.E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G.R., Moreau, R.A., Nuñez, A., Butrym, E.D., Richards, M.P., Wang, C.-S., Cheng, G., Zhao, Z., Wang, C., 2004. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 17593–17598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407921102>
- McKeon, A., Frye, M.A., Delanty, N., 2008. The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79, 854–862. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.128322>
- Merege Filho, C.A.A., Alves, C.R.R., Sepúlveda, C.A., Costa, A. dos S., Lancha Junior, A.H., Gualano, B., 2014. Influência do exercício físico na cognição: uma atualização sobre mecanismos fisiológicos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 20, 237–241. <https://doi.org/10.1590/1517-86922014200301930>
- Metsios, G.S., Moe, R.H., Kitas, G.D., 2020. Exercise and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, How to Manage – The Principles* 34, 101504. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101504>
- Miyamoto, T., Hashimoto, S., Yanamoto, H., Ikawa, M., Nakano, Y., Sekiyama, T., Kou, K., Kashiwamura, S.-I., Takeda, C., Fujioka, H., 2018. Response of brain-derived neurotrophic factor to combining cognitive and physical exercise. *Eur J Sport Sci* 18, 1119–1127. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1470676>
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC., 2001 Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*.158:1783–1793.
- Morres, I.D., Hatzigeorgiadis, A., Stathi, A., Comoutos, N., Arpin-Cribbie, C., Krommidas, C., Theodorakis, Y., 2019. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depression and Anxiety* 36, 39–53. <https://doi.org/10.1002/da.22842>
- Nascimento, V., Neto, W., Gonçalves, L., 2013. Morphoquantitative analysis revealed Triceps Brachialis muscle hypertrophy by specific Resistance training equipment in rats. *J. Morphol. Sci.* 30, 5.
- Navarrete, F., García-Gutiérrez, M.S., Manzanares, J., 2018. Pharmacological regulation of cannabinoid CB2 receptor modulates the reinforcing and motivational actions of ethanol. *Biochem Pharmacol* 157, 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.041>
- Neto, H.M.B., 2014. Reflexos da bioética sobre o tratamento jurídico do uso de drogas no brasil: autonomia x paternalismo 161.

- Nioka, S., Moser, D., Lech, G., Evengelisti, M., Verde, T., Chance, B., Kuno, S., 1998. Muscle deoxygenation in aerobic and anaerobic exercise. *Adv Exp Med Biol* 454, 63–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4863-8_8
- Oliveira, A.C.A. de, 2013. Redução do volume hipocampal, perda neuronal e alterações gliais em ratos expostos cronicamente ao etanol da adolescência à fase adulta [WWW Document]. URL <https://1library.org/document/zggxxkvz-reducao-hipocampal-neuronal-alteracoes-expostos-cronicamente-etanol-adolescencia.html>.
- Olsen, R.W., 2018. GABAA Receptor: Positive and Negative Allosteric Modulators. *Neuropharmacology* 136, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.036>
- Olsen, R.W., Spigelman, I., 2012. GABAA Receptor Plasticity in Alcohol Withdrawal, in: Noebels, J.L., Avoli, M., Rogawski, M.A., Olsen, R.W., Delgado-Escueta, A.V. (Eds.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
- Olsen, R.W., Tobin, A.J., 1990. Molecular biology of GABAA receptors. *FASEB J* 4, 1469–1480. <https://doi.org/10.1096/fasebj.4.5.2155149>
- Organização Mundial da Saúde - World Health Organisation. WHO | Physical activity. WHO. World Health Organization; 2017; Available from: http://www.who.int/topics/physical_activity/en/.
- Parr, E.B., Camera, D.M., Areta, J.L., Burke, L.M., Phillips, S.M., Hawley, J.A., Coffey, V.G., 2014. Alcohol ingestion impairs maximal post-exercise rates of myofibrillar protein synthesis following a single bout of concurrent training. *PLoS One* 9, e88384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088384>
- Pietrelli, A., Matković, L., Vacotto, M., Lopez-Costa, J.J., Basso, N., Brusco, A., 2018. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiol Learn Mem* 155, 528–542. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.007>
- Planeta, C.S., Planeta, C.S., 2013. Animal models of alcohol and drug dependence. *Brazilian Journal of Psychiatry* 35, S140–S146. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1149>

Relatório da Inspeção Nacional em Comunidades Terapêuticas - 2017 / Conselho Federal de Psicologia; Mecanismo Nacional de Prevenção e Combate à Tortura; Procuradoria Federal dos Direitos do Cidadão / Ministério Público Federal; – Brasília DF: CFP, 2018.

RAICHLEN, David A.; POLK, John D.. Linking brains and brawn: exercise and the evolution of human neurobiology. *Proceedings Of The Royal Society B: Biological Sciences*, [S.L.], v. 280, n. 1750, p. 1-9, 7 jan. 2013. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2012.2250>.

Richter, C.P., Campbell, K.H., 1940. Alcohol taste thresholds and concentrations of solution preferred by rats. *Science* 91, 507–509. <https://doi.org/10.1126/science.91.2369.507>

Roy, R.R., Wilson, R., Edgerton, V.R., 1997. Architectural and mechanical properties of the rat adductor longus: response to weight-lifting training. *Anat Rec* 247, 170–178. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199702\)247:2<170::AID-AR3>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<170::AID-AR3>3.0.CO;2-1)

Sacheli, M.A., Murray, D.K., Vafai, N., Cherkasova, M.V., Dinelle, K., Shahinfard, E., Neilson, N., McKenzie, J., Schulzer, M., Appel-Cresswell, S., McKeown, M.J., Sossi, V., Jon Stoessl, A., 2018. Habitual exercisers versus sedentary subjects with Parkinson's Disease: Multimodal PET and fMRI study. *Mov Disord* 33, 1945–1950. <https://doi.org/10.1002/mds.27498>

Sanchez, V., Moore, C.F., Brunzell, D.H., Lynch, W.J., 2013. Effect of wheel-running during abstinence on subsequent nicotine-seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 227, 403–411. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2964-x>

Schneider, R., Bandiera, S., Souza, D.G., Bellaver, B., Caletti, G., Quincozes-Santos, A., Elisabetsky, E., Gomez, R., 2017. N-acetylcysteine Prevents Alcohol Related Neuroinflammation in Rats. *Neurochem Res* 42, 2135–2141. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2218-8>

Seo, D.Y., Lee, S.R., Kim, N., Ko, K.S., Rhee, B.D., Han, J., 2014. Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Arch* 466, 1673–1687. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1496-0>

Sinha, R., 2008. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1141, 105–130. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.030>

- Slawecki, C.J., Roth, J., 2004. Comparison of the Onset of Hypoactivity and Anxiety-Like Behavior During Alcohol Withdrawal in Adolescent and Adult Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 28, 598–607. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000122767.69206.1B>
- Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R., Post, R.M., 1995. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15, 1768–1777.
- Soyka, M., Preuss, U.W., Hesselbrock, V., Zill, P., Koller, G., Bondy, B., 2008. GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *Journal of Psychiatric Research* 42, 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.11.006>
- Strickland, J.C., Abel, J.M., Lacy, R.T., Beckmann, J.S., Witte, M.A., Lynch, W.J., Smith, M.A., 2016. The effects of resistance exercise on cocaine self-administration, muscle hypertrophy, and BDNF expression in the nucleus accumbens. *Drug Alcohol Depend* 163, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.04.019>
- Tabakoff, B., Hoffman, P.L., 2013. The Neurobiology of Alcohol Consumption and Alcoholism: An Integrative History. *Pharmacol Biochem Behav* 113. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.009>
- Themanson, J.R., Hillman, C.H., 2006. Cardiorespiratory fitness and acute aerobic exercise effects on neuroelectric and behavioral measures of action monitoring. *Neuroscience* 141, 757–767. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.04.004>
- Thompson, T.P., Taylor, A.H., Wanner, A., Husk, K., Wei, Y., Creanor, S., Kandiyali, R., Neale, J., Sinclair, J., Nasser, M., Wallace, G., 2018. Physical activity and the prevention, reduction, and treatment of alcohol and/or substance use across the lifespan (The PHASE review): protocol for a systematic review. *Syst Rev* 7, 9. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0674-0>
- Tomporowski, P.D., 2003. Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol (Amst)* 112, 297–324. [https://doi.org/10.1016/s0001-6918\(02\)00134-8](https://doi.org/10.1016/s0001-6918(02)00134-8)
- Torcato, C.E.M., 2016. A história das drogas e sua proibição no Brasil: da Colônia à República (text). Universidade de São Paulo. <https://doi.org/10.11606/T.8.2016.tde-05102016-165617>

- Tsai, C.-L., Wang, C.-H., Pan, C.-Y., Chen, F.-C., 2015. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Front Behav Neurosci* 9, 23. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00023>
- Tsai, G., Coyle, J.T., 1998. The Role of Glutamatergic Neurotransmission in the Pathophysiology of Alcoholism. *Annual Review of Medicine* 49, 173–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.173>
- Ussher, M., Sampuran, A.K., Doshi, R., West, R., Drummond, D.C., 2004. Acute effect of a brief bout of exercise on alcohol urges. *Addiction* 99, 1542–1547. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00919.x>
- Vaynman, S., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F., 2004. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 20, 2580–2590. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x>
- Venâncio, R.P., Carneiro, H. (Eds.), 2005. *Álcool e Drogas na História do Brasil*. Alameda Editorial, São Paulo : Belo Horizonte, MG, Brasil.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., 2002. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 13, 355–366. <https://doi.org/10.1097/00008877-200209000-00008>
- Weil, Z.M., Nelson, R.J., 2014. Introduction to the special issue on circadian rhythms in behavioral neuroscience. *Behav Neurosci* 128, 237–239. <https://doi.org/10.1037/a0036740>
- WHO, 2018. Global status report on alcohol and health 2018 [WWW Document]. URL <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565639>.
- Wu, C.-H., Karageorghis, C.I., Wang, C.-C., Chu, C.-H., Kao, S.-C., Hung, T.-M., Chang, Y.-K., 2019. Effects of acute aerobic and resistance exercise on executive function: An ERP study. *J Sci Med Sport* 22, 1367–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.07.009>
- Yanagisawa, H., Dan, I., Tsuzuki, D., Kato, M., Okamoto, M., Kyutoku, Y., Soya, H., 2010. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage* 50, 1702–1710. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.023>

- Yarasheski, K.E., Lemon, P.W., Gilloteaux, J., 1990. Effect of heavy-resistance exercise training on muscle fiber composition in young rats. *J Appl Physiol* (1985) 69, 434–437. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.2.434>
- You, C., Vandegrift, B., Brodie, M.S., 2018. Ethanol actions on the ventral tegmental area: novel potential targets on reward pathway neurons. *Psychopharmacology (Berl)* 235, 1711–1726. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4875-y>
- ZHAO, Emily et al. Chronic exercise preserves brain function in masters athletes when compared to sedentary counterparts. *The Physician And Sportsmedicine*, [s.l.], v. 44, n. 1, p.8-13, 29 out. 2015. Informa UK Limited

ANEXO 1

Carta de Aprovação Para o Uso de Animais



U F R G S

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética No Uso De Animais

**CARTA DE APROVAÇÃO**

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 36723

Título: INFLUENCIA DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE PARAMETROS NEUROQUIMICOS E
COMPORTAMENTAIS EM MODELO ANIMAL DE ALCOOLISMO

Vigência: 01/04/2019 à 30/03/2021

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

ROSANE GOMEZ - coordenador desde 01/04/2019
 MAURÍCIO SCHULER NIN - pesquisador desde 01/04/2019
 GREICE CALETTI - pesquisador desde 01/04/2019
 JORDAN CASSIANO DA SILVA - Aluno de Mestrado desde 01/04/2019
 RIANNE REMUS PULCINELLI - Aluno de Doutorado desde 01/04/2019
 Lucas dos Reis Izolan - Aluno de Doutorado desde 01/04/2019
 NATÁLIA AZUAGA NIETIEDT - Aluno de Especialização desde 01/04/2019
 LEONARDO FERNANDES DE PAULA - Aluno de Especialização desde 01/04/2019

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo , em reunião realizada em 29/04/2019 - Sala 223 do Prédio do Instituto de Ciências Básicas da Saúde - ICBS - Campus Centro da UFRGS - Bairro Farroupilha - Porto Alegre, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 96 ratos Wistar, machos adultos com peso corporal entre 250 - 270g, provenientes do Centro de Reprodução de Animais de Laboratório (CREAL); de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Sexta-Feira, 10 de Maio de 2019

ALEXANDRE TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA
Coordenador da comissão de ética